

# Doença de **CHAGAS** e evolução

Antonio Teixeira

N.Cham 616.937.3 T266d 2007

\* Autor: Teixeira, Antonio R L(Raimundo)

Título: Doença de Chagas e evolução .



10069010

Ac. 199911

Ex.4 BCE

EDITORA  
  
UnB

**FINATEC**  
FUNDAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO  
CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO



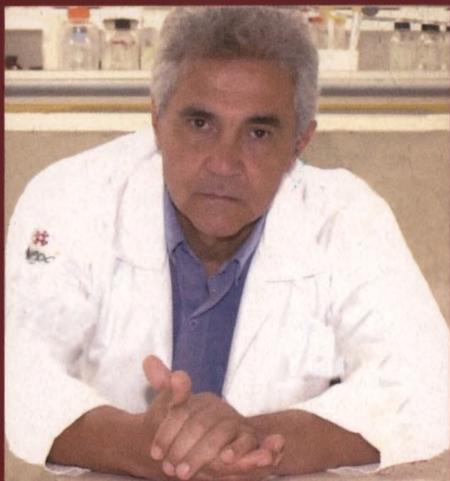


Foto : J. Freitas

ANTONIO TEIXEIRA diplomou-se em Medicina pela Universidade Federal da Bahia, onde exerceu a docência. Tem doutorado em Patologia pela Universidade Federal de Minas Gerais. Fez pós-doutorado no National Institutes of Health, EUA, e diversos estudos científicos na Universidade Cornell, de Nova York, no L'Institut de Cancérologie et d'Immunogénétique, em Villejuif, França, e no Departamento de Imunologia da Universidade de Manitoba, Canadá. A Commonwealth, a Fulbright Foundation e o Ministère des Affaires Étrangères da França concederam-lhe bolsas de pesquisa. Professor titular da Universidade de Brasília, atualmente leciona a disciplina Parasitologia. Sua atividade de pesquisa científica está concentrada no tema doença de Chagas. Diante da abrangência do tema e da necessidade de abordá-lo com o auxílio de diversas metodologias, ele estabeleceu o Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa em Doença de Chagas e, juntamente com colegas nas áreas de genética, bioquímica, imunologia, parasitologia, patologia e clínica médica, iniciou o Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular na Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília. Tem mais de uma centena de trabalhos científicos publicados em revistas nacionais e internacionais indexadas. Doutor Antonio Teixeira é Pesquisador Sênior 1A do CNPq.

# Doença de Chagas e evolução



FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA

REITOR

Timothy Martin Mulholland

VICE-REITOR

Edgar Nobuo Mamiya



DIRETOR . Henryk Siewierski

DIRETOR-EXECUTIVO . Alexandre Lima

CONSELHO EDITORIAL : Beatriz de Freitas Salles . Dione Oliveira Moura . Henryk Siewierski .

Jader Soares Marinho Filho . Lia Zanotta Machado . Maria José Moreira Serra da Silva .

Paulo César Coelho Abrantes . Ricardo Silveira Bernardes . Suzete Venturelli

FUNDAÇÃO DE EMPREENDIMENTOS CIENTÍFICOS E TECNOLÓGICOS – FINATEC

### CONSELHO SUPERIOR

*Presidente:* Prof. Antonio Manoel Dias Henriques

#### **Conselheiros:**

Prof. André Pacheco de Assis

Prof. João Manoel Dias Pimenta

Prof. Antonio Raimundo Lima Cruz Teixeira

Prof. José Maurício Santos Torres da Motta

Prof. Augusto César Bittencourt Pires

Prof. Márcio Nunes I Aranha Oliveira

Prof. Fernando Jorge Rodrigues Neves

Prof. Milton Luiz Siqueira

Prof. Guilherme Sales S. Azevedo Melo

Prof. Valdir Filgueiras Pessoa

Prof. Ivan Marques de Toledo Camargo

### CONSELHO FISCAL

*Presidente:* Prof. Nelson Martin

#### **Conselheiros:**

Prof. José Imana Encinas – Titular

Prof. Roberto Francisco Bobenrieth Miserda – Titular

Prof. Flamínio Levy Neto – 1º Suplente

Prof. Edson Paulo da Silva – 2º Suplente

Prof. Zulmira Guerrero M. Lacava – 3º Suplente

### DIRETORIA EXECUTIVA

**Prof. Sadek Crisóstomo Absi Alfaro – Diretor Presidente**

Prof. Carlos Alberto Bezerra Tomaz – Diretor Secretário

Prof. Francisco Ricardo da Cunha – Diretor Financeiro



Antonio Teixeira

# Doença de Chagas e evolução



Brasília, 2007

EDITORA  
  
UnB

FINATEC 

Este livro foi aprovado pelo Conselho Editorial da Universidade de Brasília e a edição apoiada pela **Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos - FINATEC**

### Equipe editorial

Rejane de Meneses · SUPERVISÃO EDITORIAL  
Sonja Cavalcanti · ACOMPANHAMENTO EDITORIAL  
Rejane de Meneses e Yana Palankof ·  
PREPARAÇÃO DE ORIGINAIS E REVISÃO  
Formatos Design Gráfico · CAPA  
Fernando Manoel das Neves · Ivanise Oliveira de Brito · EDITORAÇÃO ELETRÔNICA  
Elmano Rodrigues Pinheiro · ACOMPANHAMENTO GRÁFICO

Copyright © 2007 by Antonio Teixeira

Impresso no Brasil

Direitos exclusivos para esta edição:

Editora Universidade de Brasília	Finatec – Universidade de Brasília
SCS Q. 2 - Bloco C - nº 78	Campus Universitário Darcy Ribeiro
Ed. OK – 1º andar	Ed. Finatec – Asa Norte
70302-907 – Brasília-DF	70910-900 – Brasília-DF
Tel.: (61) 3035-4211	Tel.: (61) 3348-0400
Fax: (61) 3035-4223	Fax: (61) 3307-3201
www.editora.unb.br	www.finatec.org.br
www.livrariauniversidade.unb.br	<i>e-mail:</i> finatec@finatec.org.br
<i>e-mail:</i> direcao@editora.unb.br	

Todos os direitos reservados. Nenhuma parte desta publicação poderá ser armazenada ou reproduzida por qualquer meio sem a autorização por escrito das Editoras.

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade de Brasília

---

T266                    Teixeira, Antonio  
Doença de Chagas e evolução / Antonio Teixeira. – Brasília : Editora  
Universidade de Brasília : Finatec, 2007.  
310 p.

ISBN: 85-230-0858-6 Editora Universidade de Brasília  
ISBN: 85-85862-34-3 Finatec

1. Clínica médica. 2. Doença de Chagas. 3. *Trypanosoma cruzi*. 4. Genética.  
5. Patologia – evolução.

CDU 61

---

*IN MEMORIAM*

*Ao meu avô Firmino, fazendeiro  
que sucumbiu à doença de Chagas, aos 42  
anos de idade, deixando a avó Virginia e  
seis filhos órfãos.*

*Aos meus pais, Deraldo e Flora, que  
me ensinaram a aprender fazendo e a  
amar a liberdade.*



## Nota do autor

A vida nunca foi lógica, tampouco parece lógica a via que me conduziu a esta análise do que seria uma possível contribuição à ciência. Entretanto, ao longo de quarenta anos de militância na pesquisa sobre a doença de Chagas foi possível, neste ponto, avaliar como tem sido o percurso da produção do conhecimento que, finalmente, aparece em forma de capítulos deste livro.

O olhar retrospectivo mostra uma periodicidade nesta forma de prestação de contas perante a sociedade que patrocinou a produção científica. Se dissesse ao leitor que não planejei fazê-la, poderia ser reprovável, diante da exigência de alguns fóruns de estringência que admitem que o intuitivo não participe significativamente do processo de construção do conhecimento. Porém, seria recomendável usar uma citação como alibi: “Intuição é o que você não sabe que sabe, mas sabe”, frase que li na autobiografia do genial Tostão. Mais além, esta prestação de contas pode evidenciar a idéia de que gostaria de continuar sendo depositário da confiança da sociedade.

Intuitivamente, parei para lançar olhar retrospectivo a cada dez anos. Em 1977, escrevi o capítulo *Immunoprophylaxis against Chagas disease*, do livro *Immunity to blood parasites of animals and man*, da série *Advances in experimental medicine and biology*, editado por L. H. Miller, J. A. Pino e J. J. McKelvey Jr., Plenum Press, New York. Em 1987, convidado pelo editor E. S. L. Soulsby, escrevi o capítulo *The stercorearian trypanosomes* para o livro *Immune responses in parasitic infections: immunology, immunopathology and immunoprophylaxis*, CRC Press, Boca Raton, Flórida. Novamente, em 1996, convidado a contribuir para o capítulo “Autoimmunity in Chagas Disease”, do livro *Microorganisms and autoimmune diseases*, da série *Infectious Agents and Pathogenesis*, editado por H. Friedman, N. R. Rose, M. Benedelli, Plenum Press, London. E, em 2006, convidado para contribuir com o artigo de revisão “Evolution and pathology in Chagas disease”, para o conceituado jornal científico *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, do Rio de Janeiro. Essa frequência na apresentação de artigos de revisão, que considero parcimoniosa, pode ser explicada no mundo científico, que considera a produção da verdadeira contribuição ao conhecimento novo mais significativa que o papel de sua divulgação.

A percepção desse segundo livro nasceu de negociações com os editores de jornais científicos que cederam o direito sobre os artigos antes publicados na língua inglesa. Esta também foi a gênese do primeiro livro, intitulado *Doença de Chagas e outras doenças por trypanossomos*, publicada pela Editora Universidade de Brasília/CNPq em 1987. No prefácio do livro, o saudoso Professor Phillip Marsden destaca:

Um dos maiores problemas em biomedicina ainda é a comunicação. Por exemplo, quem no Brasil tem conhecimento dos avanços recentes, neste campo, que se conquistaram na China e na União Soviética? Um fator dominante deste isolamento que atinge muitos povos é a linguagem. Não se prevê o advento de um esperanto científico neste momento. Uma solução parcial é publicar o material de referência útil em mais de uma língua.

Sigo até hoje essa recomendação de Phil Marsden. Dessa forma, o livro foi elaborado para o acesso do leitor curioso, que não necessariamente se limita ao especialista.

Outra constatação que pode ser feita pelo leitor ao seguir para as próximas páginas é que Guimarães Rosa estava certo ao afirmar: “Ciência é mutirão de muitos”. A construção coletiva do saber é marca de quatro décadas de experiência descrita aqui. Jamais esta obra teria sido possível se o autor não tivesse tido a felicidade de juntar jovens de diversas origens, tendo como único argumento a força da idéia na investigação de uma doença intrinsecamente presente na vida das famílias. E nada mais pode ser dito, pois jamais foi garantido o que vai acontecer na pesquisa feita no Brasil no ano seguinte. E, finalmente, o melhor de tudo: a vida é algo muito precioso para ser dedicada à segunda coisa que mais se ama. Feita a escolha, chegam as forças necessárias à construção do saber.

Tenho enorme débito com todos que contribuíram direta ou indiretamente com a realização do trabalho apresentado neste livro. Muitos deles, que permanecem no anonimato, tiveram uma participação significativa na organização dos meios para execução do trabalho. Outros, os colaboradores, são reconhecidos pelos nomes na literatura citada na obra. Os agradecimentos estendem-se às fontes de fomento à pesquisa e à pós-graduação: Financiadora de Estudos e Projetos (Finep), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Ministério da Ciência e Tecnologia, Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) Ministério da Educação, Divisão de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde e Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos (Finatec).

Sou particularmente reconhecido à Universidade de Brasília (UnB), que ao longo desses anos me tem oferecido a ambiência aconchegante essencial para o cumprimento da missão compartilhada na produção e na transmissão de conhecimento novo. O reconhecimento estende-se à Universidade Federal de Minas Gerais, que me acolheu e me concedeu o título de Doutor mediante defesa direta de tese. Agradeço ainda à Cornell Medical College e a outras instituições no exterior que me ajudaram no ritual de passagem em busca de conhecimento.

O livro foi escrito com o cuidado necessário, de forma que cada informação expressa em frase ou parágrafo está sustentada em citações que identificam a origem

do conhecimento empregado na elaboração do conceito. Possivelmente, uma intenção do autor foi dar continuidade ao seu papel de instigador da discussão pertinente ao tema. Nesse particular, cuidou-se de fazer um livro não dogmático, provocativo e mesmo polêmico no sentido de que o progresso da ciência requer o embate das idéias expostas com foco no conhecimento e com auxílio da tolerância, prática verdadeiramente religiosa na época em que vivemos.

Brasília  
Novembro de 2006

## **Endereço dos colaboradores**

**Ana Carolina Bussacos**

**Antonio Teixeira**

**Clever Gomes Cardoso**

**David Neves**

**Glória Restrepo-Cadavid**

**Izabela M. Dourado Bastos**

**Jaime M. Santana**

**Liana Lauria-Pires**

**Mariana Machado Hecht**

**Meire Lima**

**Nadjar Nitz**

**Teresa Cristina d'Assumpção**

Laboratório Multidisciplinar de Pesquisa em Doença de Chagas  
Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília  
Caixa Postal 04536. CEP 70.919-970  
Brasília, Distrito Federal, Brasil.

**Christine A. Romana**

Laboratoire de Géographie Physique, Université de Paris V, UMR 8591, CNRS.

1 place Aristide Briand, 92195 Meudon.

Pesquisadora Associada ao Centro de Desenvolvimento Sustentável da Universidade de Brasília (Brasil) e responsável pelo Grupo Intensa do Laboratório de Geografia Física (UMR 8591) do Centro Nacional de Pesquisa Científica (CNRS).

**Cleudson Nery de Castro**

Núcleo de Medicina Tropical

Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

**Liléia Diotaiuti**

Centro de Pesquisas René Rachou, Fiocruz.

Av. Augusto de Lima 1715, 30190-002, Belo Horizonte, MG, Brasil.

**Nancy R. Sturm**

Department of Immunology, Microbiology and Molecular Biology, David Geffen School of Medicine, University of California at Los Angeles, USA

**Silene de Paulino Lozzi**

Departamento de Genética e Morfologia

Instituto de Biologia, Universidade de Brasília

70.900-910, Brasília, Distrito Federal, Brasil

# Sumário

## **PREFÁCIO 15**

*Evando Mirra de Paula e Silva*

## **CAPÍTULO 1**

### **A ORIGEM DOS SERES VIVOS 19**

*Nadjar Nitz*

*Ana Carolina Bussacos*

*Antonio Teixeira*

## **CAPÍTULO 2**

### **OS JOGOS EÔNICOS 29**

*Antonio Teixeira*

## **CAPÍTULO 3**

### **O AGENTE INFECCIOSO E O HOSPEDEIRO 51**

*Antonio Teixeira*

*Mariana M. Hecht*

## **CAPÍTULO 4**

### **REDES ENTRELAÇADAS 59**

*Nancy R. Sturm*

*Antonio Teixeira*

## **CAPÍTULO 5**

### **DIVERSIDADE E TROCAS GENÉTICAS 65**

*Antonio Teixeira*

*Nancy R. Sturm*

	<b>CAPÍTULO 6</b>	
IMUNIDADE ADQUIRIDA CONTRA INFECÇÕES PELO <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i>		<b>73</b>
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	<i>Nadjar Nitz</i>	
	<b>CAPÍTULO 7</b>	
APRESENTAÇÕES CLÍNICAS DA DOENÇA DE CHAGAS		<b>79</b>
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	<b>CAPÍTULO 8</b>	
PATOLOGIA DA DOENÇA DE CHAGAS HUMANA		<b>89</b>
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	<b>CAPÍTULO 9</b>	
PATOLOGIA COMPARADA DA DOENÇA DE CHAGAS		<b>103</b>
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	<b>CAPÍTULO 10</b>	
PATOGÊNESE DA DOENÇA DE CHAGAS		<b>131</b>
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	<b>CAPÍTULO 11</b>	
TRANSFERÊNCIA HORIZONTAL DE SEQÜÊNCIAS DE MINICÍRCULOS DE kDNA DE <i>TRYPANOSOMA CRUZI</i> PARA O GENOMA DO HOSPEDEIRO VERTEBRADO		<b>139</b>
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	<i>Nadjar Nitz</i>	
	<b>CAPÍTULO 12</b>	
HERANÇA DE kDNA E PATOGÊNESE		<b>151</b>
	<i>Antonio Teixeira</i>	
	<i>Cleber Gomes Cardoso</i>	
	<b>CAPÍTULO 13</b>	
A EVOLUÇÃO		<b>159</b>
	<i>Antonio Teixeira</i>	

<b>CAPÍTULO 14</b>	
<b>TRATAMENTO</b>	<b>167</b>
<i>Liana Lauria-Pires</i>	
<i>Cleudson Nery de Castro</i>	
<b>CAPÍTULO 15</b>	
<b>PERSPECTIVA DE NOVAS DROGAS PARA TRATAMENTO DA</b>	
<b>DOENÇA DE CHAGAS</b>	<b>181</b>
<i>Izabela M. Dourado Bastos, David Neves, Meire Lima,</i>	
<i>Gloria Restrepo-Cadavid e Jaime Santana</i>	
<b>CAPÍTULO 16</b>	
<b>TRITOMÍNEOS</b>	<b>205</b>
<i>Liléia Diotaiuti</i>	
<b>CAPÍTULO 17</b>	
<b>O CONTROLE DA TRIPANOSSOMÍASE AMERICANA REQUER</b>	
<b>VIGILÂNCIA ECOLÓGICA E SOCIAL DA EMERGÊNCIA DO RISCO</b>	<b>233</b>
<i>Christine A. Romana</i>	
<b>CAPÍTULO 18</b>	
<b>O CONTROLE DA TRANSMISSÃO DA DOENÇA DE CHAGAS E A</b>	
<b>PESQUISA SOBRE TRITOMÍNEOS</b>	<b>253</b>
<i>Silene P. Lozzi</i>	
<i>Teresa Cristina d'Assumpção</i>	
<b>CAPÍTULO 19</b>	
<b>ANÁLISE ECONÔMICA DA DOENÇA DE CHAGAS</b>	<b>275</b>
<i>Antonio Teixeira</i>	
<i>Ana Carolina Bussacos</i>	
<b>CAPÍTULO 20</b>	
<b>ASPECTOS MÉDICO-SOCIAIS DA DOENÇA DE CHAGAS</b>	<b>293</b>
<i>Antonio Teixeira</i>	
<b>GLOSSÁRIO</b>	<b>305</b>



## CAPÍTULO 15

# Perspectiva de novas drogas para tratamento da doença de Chagas

*Izabela M. Dourado Bastos, David Neves, Meire Lima,  
Gloria Restrepo-Cadavid e Jaime Santana*

A pesquisa científica tem identificado e caracterizado alvos específicos para o desenvolvimento e a ação de potenciais fármacos para tratar a doença de Chagas. Uma etapa crucial do ciclo biológico desse protozoário no hospedeiro vertebrado é sua entrada na célula mamífera. Enzimas que participam ativamente desse processo são naturalmente boas candidatas a alvos de drogas. Após a invasão celular, as formas tripomastigotas de *T. cruzi* precisam se diferenciar em amastigotas para crescer. A inibição de enzimas-chaves do catabolismo de açúcares, da síntese de lipídeos, da digestão de proteínas internalizadas do hospedeiro e da via de salvação de purinas poderia resultar em interrupção do crescimento do parasito, o que faz dessas enzimas potenciais alvos de drogas. Após povoar a célula, as amastigotas precisam se diferenciar em tripomastigotas para sair da célula e infectar outras, reiniciando o ciclo. Bem adaptado ao ambiente intracelular, o *T. cruzi* pode utilizar vias diferentes de infecção e de diferenciação. Por isso mesmo, a melhor estratégia para o desenvolvimento de drogas para tratar a doença de Chagas reside na concepção plural de fármacos, ou seja, considerar como alvos várias enzimas envolvidas em processos fisiológicos diferentes. Dessa forma, um coquetel de drogas seria eficiente para tratar a infecção pelo *T. cruzi*. Outra etapa importante no desenvolvimento de uma droga é a determinação da estrutura tridimensional do alvo. O conhecimento da sua arquitetura facilita o desenho de novos fármacos a partir do sítio ativo. Acredita-se que essas estratégias levem à obtenção de drogas eficientes e com pouco efeito colateral para o tratamento da doença de Chagas.

## **Introdução**

Um dos objetivos da biologia e da medicina é a busca de drogas para tratar doenças que acometem seres vivos, particularmente o homem. Pôr um fim ou, pelo

menos, diminuir a dor e propiciar qualidade de vida aos doentes é função da ciência e dever dos cientistas. Após quase um século da histórica descoberta da doença de Chagas, ainda não existe medicamento efetivo para seu tratamento, e os chagásicos continuam sucumbindo às manifestações crônicas dessa grave enfermidade. A possibilidade de descobrir a importância de uma enzima ou de uma via metabólica não se resume apenas à satisfação da curiosidade humana, mas também é fundamental para o desenvolvimento de fármacos que sirvam para combater as mais diferentes enfermidades que ainda acometem os homens. A inibição de uma atividade enzimática importante na manutenção da vida de parasitos pode significar o primeiro passo para o descobrimento de inibidores específicos cuja atividade resultaria na interrupção de seu ciclo de vida. O progresso científico nas áreas de biologia em interface com a química, a física e a bioinformática tem propiciado a identificação e a caracterização de alvos específicos para o desenvolvimento e a ação de potenciais fármacos para tratamento da doença de Chagas. Este capítulo descreve as várias frentes de estudo que visam a identificar alvos eletivos de drogas contra o *T. cruzi*.

## Proteases

### Cruzipaína

A importância da atividade da cruzipaína para o ciclo de vida do *T. cruzi* tornou esta enzima um dos alvos de drogas mais estudados nos parasitos. A cruzipaína é considerada uma das proteinases mais abundantes do *T. cruzi*. Sua expressão é determinada por várias cópias gênicas, algumas distintas, o que promove a produção de diversas isoformas. Diferem entre si, essencialmente pelas características de seus domínios C-terminais, nas suas seqüências de aminoácidos e no padrão de N-glicosilação. A cruzipaína é sintetizada como uma pré-*pro forma* que é direcionada aos lisossomos após ser ativada por meio de autoclivagem, resultando na remoção do pró-peptídeo nas vesículas distais do complexo de Golgi. A cruzipaína apresenta ampla especificidade catalítica, uma vez que hidrolisa várias proteínas não relacionadas.<sup>1,2</sup> Essa característica enzimática associada à localização lisossômica relaciona a cruzipaína ao processo de nutrição do parasito por meio de hidrólise de proteínas e peptídeos. Sua atividade tem sido correlacionada ao desenvolvimento do *T. cruzi* e à sua relação com a célula hospedeira.<sup>3</sup> A cruzipaína libera agonistas de quinina a partir do quininogênio que se liga a receptores do tipo B<sub>2</sub>R promovendo a liberação de [Ca<sup>2+</sup>] no interior da célula hospedeira, o que facilita a entrada do parasito.<sup>3,4</sup>

O tratamento de epimastigotas com inibidores de cisteíno-proteases, derivados da classe vinil sulfonas, resultou em acúmulo da cruzipaína não processada nos compartimentos vesiculares provocando anormalidades no complexo de Golgi e no retículo endoplasmático.<sup>5</sup> Conseqüentemente, foi observada uma interrupção no tráfego de proteínas e morte do parasito após 48 horas de tratamento. No modelo experimental murino da doença de Chagas aguda, um desses inibidores teria produzido aproxi-

madamente 50% de cura parasitológica. Esse tratamento (oral) preveniu a infiltração linfocitária da lesão miocárdica e o estabelecimento de ninhos de amastigotas. Em adição, esses inibidores teriam promovido uma cura no estágio crônico da doença sob um regime de 21 dias de tratamento.<sup>6</sup>

Posteriormente, esse mesmo inibidor, também denominado K777, foi empregado em outro modelo animal para testar sua eficiência no tratamento da doença de Chagas.<sup>7</sup> Nesse estudo, um grupo de três cães foi infectado com tripomastigotas metacíclicos e tratado com duas doses diárias de 50 mg/kg de K777 durante 14 dias. Apesar de não ter havido cura parasitológica, os animais tratados apresentaram diminuição significativa das lesões cardíacas em comparação aos animais controles.

### *Catepsina B*

Sintetizada como uma pré-pró-enzima, a catepsina B é uma cisteíno-protease de 30 KDa expressa nas três formas do parasita, localizada nos lisossomos.<sup>8</sup> Sua relevância na nutrição do parasita pode ser sugerida pela hidrólise de substratos não relacionados, tais como BSA, colágeno tipo I, gelatina,<sup>8</sup> fibrinogênio e IgG desnaturada.<sup>9</sup> Além do seu envolvimento na nutrição ou como consequência deste, a catepsina B também está relacionada com a diferenciação do parasito. Isso foi observado por meio da superexpressão do seu gene em epimastigotas, o que promoveu um incremento na taxa de replicação e metaciclogênese do parasito.<sup>10</sup> Tal processo parece dependente da ação da catepsina B na renovação de proteínas celulares, que ocorre intensamente durante a metaciclogênese ou, por contribuir para produção de aminoácidos livres, fundamentais para o metabolismo energético do parasito.

Outro aspecto importante é que pacientes chagásicos apresentam elevados níveis de anticorpos específicos contra a catepsina B. No entanto, a ligação do anticorpo não resulta em inativação da enzima.<sup>11</sup> Tal propriedade sugere que a catepsina B liberada no meio extracelular poderia clivar proteínas/peptídeos do hospedeiro vertebrado e contribuir com a fisiopatologia da doença de Chagas.

Ainda não existem relatos sobre a utilização de inibidores da catepsina B para tratar a doença de Chagas experimental. Pelo fato de ela e da cruzipaína compartilharem muitas propriedades bioquímicas, como a susceptibilidade a inibidores, fica difícil alegar que muitas das funções atribuídas à cruzipaína não sejam também exercidas pela catepsina B.<sup>5</sup> No entanto, a ação do inibidor Z-(SBz)Cys-Phe-CHN2 contra a cruzipaína mostra ser seletiva comparada à catepsina B. A indução de resistência do *T. cruzi* a esse inibidor foi associada com uma diminuição dos níveis de cruzipaína, cuja compensação foi obtida pelo aumento da expressão de catepsina B. Como consequência, foi constatada uma diminuição na metaciclogênese do *T. cruzi* resistente sem afetar sua viabilidade.<sup>12</sup>

### *Proteases da família prolin oligopeptidase (POP)*

O fato de a prolina ser um imino ao invés de aminoácido faz com que sua clivagem seja efetuada por proteases especializadas e específicas do tipo prolin oligo-

peptidase e dipeptidil peptidase, cujos sítios catalíticos são adaptados à estrutura do resíduo. Essa característica é bastante vantajosa no que concerne ao desenvolvimento de inibidores específicos. Uma outra vantagem, talvez evolutiva, resulta no fato de que essas enzimas clivam somente substratos após resíduos de prolina. Por isso, elas são expressas diretamente na sua forma ativa, sem a necessidade de processamento pós-traducional nem de modulador, evitando dano proteolítico para a célula.

Essas duas proteases pertencem à família de prolil oligopeptidase (SC9), que inclui também a oligopeptidase B e a acilaminopeptidase. Embora essas duas últimas não clivem após resíduo de prolina, elas teriam estruturas similares. As atividades de membros da família POP estão relacionadas com ativação ou inativação de peptídeos hormonais e neuropeptídeos.<sup>13,14</sup> Dessa forma, tem sido proposto que essas proteases podem estar implicadas em diferentes processos fisiológicos, como, por exemplo, regulação da pressão sanguínea, homeostase, glicemia, neurotransmissão e formação da memória.<sup>15,16</sup> Assim, a atividade anormal dessas enzimas pode ter um papel importante no desenvolvimento de doenças, tais como o mal de Alzheimer<sup>17</sup> e mania-depressão.

A seguir, veremos algumas características de POPs de *T. cruzi* e como elas contribuem para o processo de entrada do parasita na célula hospedeira que não fagocita.

## 1) Prolil oligopeptidase

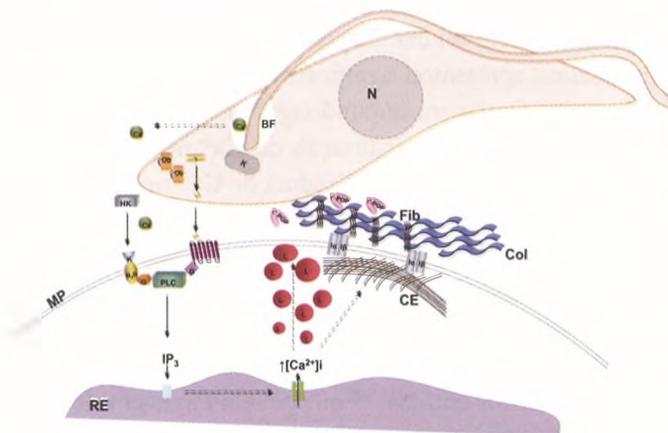
184

Uma característica essencial do ciclo de vida do *T. cruzi* em células hospedeiras é sua habilidade de infectar e replicar-se no interior de vários tipos celulares.<sup>18</sup> O sucesso da infecção pelo parasito vai depender, em um primeiro momento, da sua capacidade em migrar através da intrincada matriz extracelular (ME), e assim ter acesso à superfície da célula hospedeira. Para que isso ocorra, o parasito dispõe de proteases que hidrolisam proteínas abundantes constituintes da matriz extracelular, como colágeno, fibronectina e laminina. Uma das proteases candidatas a esse processo é a prolil oligopeptidase de *T. cruzi* (POP Tc80) que hidrolisa colágenos dos tipos I e IV<sup>19</sup> e fibronectina<sup>20</sup> em vários sítios de clivagem (após prolinas). Essa atividade colagenolítica foi demonstrada *in situ* sobre mesentério de rato, tecido rico em colágeno do tipo I; é comparável à collagenase de *Clostridium*,<sup>19</sup> bactéria altamente invasiva.

O envolvimento da POP Tc80 no processo de infecção do parasito foi esclarecido pelo uso de inibidores seletivos, uma vez que a taxa de inibição da POP humana é sessenta vezes menor que a da POP Tc80. Essas moléculas inibem, *in vitro*, a entrada de formas tripomastigotas em diferentes tipos de células não fagocíticas, de forma dose-dependente, com IC50 variando entre 10 e 20  $\mu\text{M}$ . É importante citar que esse bloqueio da invasão não foi resultado de um efeito citotóxico desses inibidores, visto que sob as doses utilizadas no estudo não houve alteração na mobilidade do parasito ou na proliferação das células hospedeiras. Tampouco foi decorrente da inibição da ancoragem do parasito à membrana celular, primeiro passo para a invasão da célula hospedeira. De fato, o bloqueio da entrada do tripomastigota na célula foi um processo ativo mediado por transdução de sinais, que resulta no recrutamento e na fusão

de lisossomos da célula hospedeira no sítio de ligação do parasito, como veremos mais adiante.

A POP Tc80 também poderia facilitar a invasão por meio da liberação de proteínas da membrana do parasito, necessárias para penetração, que estariam ligadas a componentes da ME. Em adição, proteínas da ME conectam-se à membrana da célula hospedeira via integrinas e uma hidrólise local destas pela POP Tc80 poderia desencadear sinais que rearranjam o citoesqueleto<sup>21</sup> (Figura 15.1). Como a principal função de POPs é a clivagem de peptídeos biologicamente ativos, a POP Tc80 poderia contribuir também para a maturação/ativação de fatores do parasito requeridos na invasão.



**Figura 15.1** Representação esquemática da atuação das proteases cruzipáina, oligopeptidase B e prolil oligopeptidase do *T. cruzi* no processo de invasão da célula hospedeira. BF, bolsa flagelar; N, núcleo; K, cinetoplasto; MP, membrana plasmática; RE, retículo endoplasmático; CE, citoesqueleto; Col, colágeno; Fib, fibronectina; L, lisossomo; PLC, fosfolipase C; HK, quinogenina de alta massa molecular; K, quinina; B<sub>2</sub>K, receptor de bradiquinina; G, proteína G; Iα e Iβ, integrinas; Cz, cruzipáina; Ob, oligopeptidase B; POP, prolil oligopeptidase

Fonte: arquivo dos drs. Jaime Santana e Izabela Bastos

## 2) Oligopeptidase B

A invasão de células hospedeiras pelo *T. cruzi* é, sem dúvida, um processo altamente eficiente que envolve a participação de vias de sinalização bilaterais<sup>21-23</sup> resultando na entrada ativa do parasito. Além do envolvimento de proteínas de superfície e moléculas sinalizadoras clássicas, como o emaranhado sistema de quinases/fosfatases,<sup>24-27</sup> proteases do parasito estão intimamente relacionadas com a invasão.<sup>3,20,28</sup> Em adição à cruzipáina e à prolil oligopeptidase, o parasito dispõe de outra protease-chave para garantir sua entrada na célula mamífera, a oligopeptidase B (OpB).<sup>29,30</sup> Sua participação na invasão celular ocorre por meio da geração de um agonista que ativa fosfolipase C da célula hospedeira resultando na formação de inositol trifosfato (IP<sub>3</sub>) e, conseqüentemente, na liberação de Ca<sup>2+</sup> intracelular.<sup>29,31</sup> Ainda não é possível afirmar se a

produção do agonista ocorre no citoplasma ou no meio extracelular pela OpB secretada.<sup>11</sup> No entanto, a liberação do  $\text{Ca}^{2+}$  resulta em modificação do citoesqueleto, que promove recrutamento e fusão de lisossomos da célula hospedeira no local de ligação do parasito, facilitando sua entrada (Figura 15.1). Ao contrário de muitos patógenos intracelulares que evitam a fusão com os lisossomos, o *T. cruzi* depende da presença dessa organela para sobreviver, uma vez que seu ambiente ácido ativa processos fisiológicos essenciais que resultam na diferenciação de tripomastigota em amastigota, a forma replicativa do parasito<sup>32,33</sup> e escape do sistema imune.<sup>34,35</sup>

A relevância da OpB na patogenia da doença de Chagas tem sido sugerida por meio de vários experimentos. A utilização de anticorpos específicos contra essa enzima inibiu a sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  em células hospedeiras.<sup>23</sup> O parasito mutante *opb*<sup>-/-</sup>, incapaz de produzir a enzima, apresentou significativa redução na capacidade infectante *in vitro* e de estabelecer a infecção em camundongo.<sup>36</sup> Em adição, a OpB recombinante purificada foi capaz de restaurar a sinalização de  $\text{Ca}^{2+}$  no mutante.<sup>36</sup> No entanto, a observação de uma atividade residual sinalizadora de  $\text{Ca}^{2+}$  nesse mutante sugere que o parasito apresenta outras vias que levam à liberação desse cátion.

Além de ser um fator de virulência do parasito, a vantagem de se utilizar OpB como alvo potencial de droga reside na ausência de ortólogos em eucariotos superiores.<sup>37</sup> Em teoria, isso facilitaria o desenvolvimento de droga seletiva, isto é, com menor possibilidade de efeitos colaterais ao homem. Já existem relatos de inibidores da oligopeptidase B<sup>38-39</sup> além de outros estudos<sup>37,40</sup> que podem fornecer informações úteis para o aprimoramento de inibidores sintéticos mais efetivos contra o *T. cruzi*.

### 3) Dipeptidil peptidase

A dipeptidil peptidase e a prolil oligopeptidase (propriamente dita) são proteases da família POP. A dipeptidil peptidase IV (DPPIV, melhor caracterizada) difere da prolil oligopeptidase (POP) por ser ativa na forma dimérica e por clivar preferencialmente após resíduos de prolina em ligações do tipo X-Pro-Y, onde X é o resíduo N-terminal (não bloqueado) na cadeia peptídica e Y é qualquer resíduo exceto prolina ou hidroxiprolina. DPPIV pode clivar também X-Ala-Y e X-Hyp-Y, porém com menor eficiência;<sup>41</sup> seus principais substratos naturais são pequenos peptídeos (menores que trinta resíduos) como neuropeptídeo Y, glucagon e algumas citocinas.<sup>42-44</sup>

O possível envolvimento da DPPIV na homeostase da glicose, pela inativação do peptídeo hormonal GLP-1 (*glucagon like peptide 1*), que estimula a secreção de insulina, despertou o interesse de grupos farmacêuticos para o desenvolvimento de inibidores específicos visando ao tratamento para diabetes do tipo 2. Dentre as moléculas sintetizadas e testadas, os inibidores isoleucina thiazolidida, P32/98 e NVP-DPP728 apresentaram efeitos satisfatórios em ratos, tendo sido o último inibidor experimentado com sucesso em humanos.<sup>45-47</sup> A ação específica desses inibidores e o papel da DPPIV no controle fisiológico da glicose no sangue foram confirmados por meio de silenciamento de seu gene. Camundongos homocigotos deficientes do gene da DPP-

IV apresentam redução da degradação de GLP-1, aumento dos níveis de insulina, melhora da tolerância à glicose, redução da hipertrofia das ilhotas pancreáticas e aumento da sensibilidade à glicose.<sup>48-49</sup>

Em *T. brucei*, esta protease (DPP Tb) foi encontrada ativa tanto em formas procíclicas como em formas sanguíneas. Diferentemente da DPP IV, a DPP Tb é monomérica, e análise de citolocalização mostrou que ela está presente em vesículas no citoplasma em torno do núcleo. Testes preliminares de inibição da DPP Tb pelo inibidor da DPP IV humana indicam que este é mais eficiente sobre a enzima do parasito (Bastos, comunicação pessoal). Esses resultados representam um ponto de partida animador para o desenvolvimento de inibidores contra essa enzima em *T. brucei* e em *T. cruzi*.

### Aminopeptidases

Essas exopeptidases estão envolvidas em diversas funções celulares, tais como a maturação e a renovação protéicas, a hidrólise de peptídeos reguladores hormonais ou não, a modulação da expressão gênica e outras funções essenciais.<sup>50</sup> Em cooperação com endopeptidases, as aminopeptidases hidrolisam proteínas e peptídeos em aminoácidos livres. Essas metaloproteases vêm sendo consideradas alvos importantes para a produção de drogas por causa de sua relevância no ciclo de vida de diversos patógenos, como *Plasmodium* spp.,<sup>51,52</sup> *T. brucei*<sup>53</sup> e *Leishmania* spp.<sup>54</sup> Além disso, tem sido demonstrado que a vacinação de ovelhas com leucil amino-peptidase de *Fasciola* spp induz proteção contra fasciolase, o que reafirma sua importância biológica.<sup>55</sup> Em bactérias, as aminopeptidases têm um papel fisiológico importante, pois elas participam na clivagem de peptídeos exógenos utilizados como nutrientes na renovação e na degradação de proteínas endógenas. Em adição, algumas aminopeptidases estão também envolvidas no mecanismo de ativação do transporte de antibióticos dentro da célula. Em vírus como o HIV, a leucil amino-peptidase tem um papel importante no estabelecimento da infecção.<sup>56</sup>

Leucil amino-peptidase constitui uma família (M17) de amino-peptidases que possuem dois íons divalentes (zinco em mamíferos e manganês em bactérias) atuando como agentes “co-catalíticos” coordenados e estabilizados por cinco aminoácidos, sendo a primeira família de metalopeptidases descrita com esse mecanismo. As enzimas dessa família pertencem ao clã MC, têm atividade máxima em pH básico e são inibidas por bestatina e amastatina. Além disso, apresentam preferência para remover leucina da região N-terminal de proteínas e peptídeos. Existem naturalmente como homo-hexameros com o sítio ativo alinhado na região central da cavidade em forma de disco. Em mamíferos, essa enzima é intracelular e está envolvida na quebra de produtos resultantes da ação de proteinases no citossol. Como exemplo, amino-peptidases participam da clivagem de peptídeos produzidos pelo proteossoma para a apresentação de antígenos classe I induzida pelo interferon-gama.<sup>57</sup>

*Plasmodium falciparum* é altamente dependente de atividade leucil amino-peptidolítica para completar seu ciclo de vida. Essa atividade parece ser tão importante no

catabolismo de hemoglobina, função digestiva, quanto na regulação da osmolaridade dentro do eritrócito infectado. Bestatina, um inibidor de membros dessa família de aminopeptidases, bloqueia o crescimento de *P. falciparum*. Quando este parasita superexpressa a leucil aminopeptidase, torna-se mais resistente à bestatina. Esse dado indica a importância dessa atividade para o *Plasmodium* e fornece prova de que a leucil aminopeptidase da família M17 é o alvo de bestatina.<sup>58</sup> O *T. cruzi* possui dois genes codificadores de leucil aminopeptidase, os quais estão sob estudo em nosso laboratório. Experimentos iniciais sugerem que essas atividades enzimáticas também são fundamentais para o desenvolvimento de formas do parasito (nossos dados não foram publicados).

## Biossíntese de esteróis

Os lipídeos são moléculas essenciais para a viabilidade dos organismos uma vez que desempenham diversos papéis biológicos, como cofatores enzimáticos, transportadores de elétrons, âncoras hidrofóbicas, hormônios, mensageiros intracelulares, além de serem grande fonte de energia. Talvez sua maior contribuição seja como principais componentes de membranas celulares, papel desempenhado pelos fosfolipídeos e pelos esteróis. O principal esterol dos mamíferos bem como de outros animais é o colesterol. Em contraste, seu correspondente em fungos e também no *T. cruzi* é o ergosterol (Figura 15.2), essencial para a viabilidade e a proliferação do parasito, já que esses patógenos não utilizam o colesterol presente em abundância na célula hospedeira. Essa diferença metabólica entre o parasito e o hospedeiro despertou a atenção de grupos de pesquisa quanto ao emprego de inibidores da biossíntese do ergosterol na quimioterapia da doença de Chagas.

Inibidores disponíveis comercialmente, como cetoconazol e itraconazol, altamente eficazes no tratamento de doenças micóticas, não foram eficientes o bastante para eliminar o parasito tanto em modelos experimentais como em humanos.<sup>59,60</sup> No entanto, novas moléculas derivadas de azóis estão sendo desenvolvidas, apresentando resultados promissores por induzir a cura parasitológica em modelos murinos, tanto da fase aguda quanto crônica da doença de Chagas. Os inibidores D0870 e posaconazol foram capazes também de erradicar formas de *T. cruzi* resistentes a nitrofurano e nitroimidazólico de camundongos infectados, mesmo quando estes eram imunossuprimidos.<sup>61,62</sup> Esses inibidores têm como alvo a C14 $\alpha$  esterol demetilase e apresentam propriedades farmacocinéticas vantajosas, como meias-vidas variando de 25 a 120 horas e extenso volume de distribuição nos tecidos.

Outro potente alvo da via de biossíntese do ergosterol é a esqualeno sintase, enzima que catalisa a dimerização redutora de duas moléculas de farnesil pirofosfato para formação do esqualeno, precursor de esteróis.<sup>64</sup> Recentemente, foram testados dois inibidores de esqualeno sintase à base de quinuclidina, o E5700 e o ER119884, que estão em fase de estudo para diminuição de colesterol e triglicérides em humanos (Eisai Company, Japão). Ambas as moléculas apresentam alta atividade anti-*T. cruzi* in

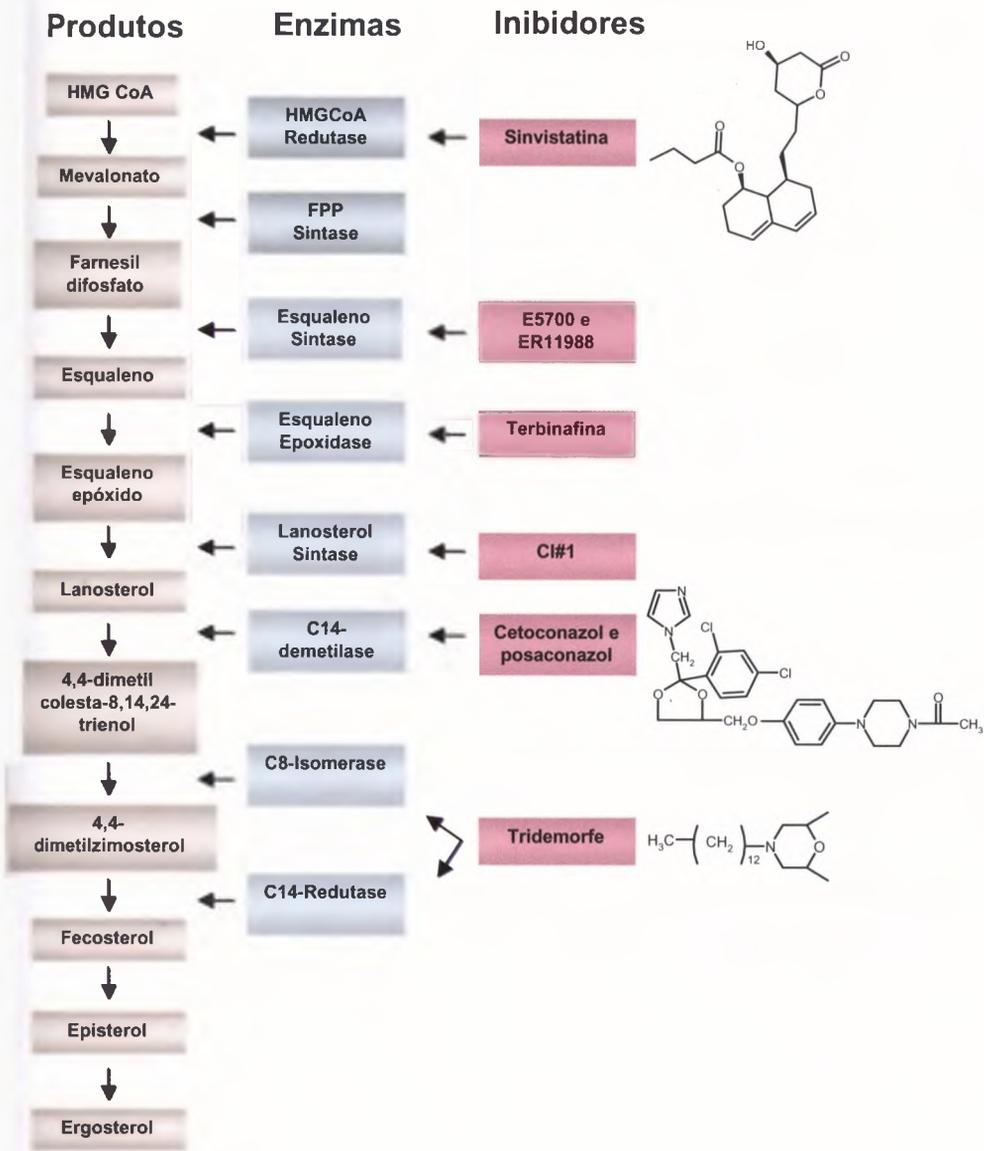


Figura 15.2 Biossíntese do ergosterol<sup>63</sup>

Fonte: Hankins et al., 2005

*in vitro* bloqueando a proliferação do parasita, porém E5700 é mais potente na supressão da parasitemia em camundongos em tratamento com 50 mg/kg/dia.<sup>65</sup> Apesar de essas moléculas não erradicarem a infecção, mesmo após trinta dias de tratamento, os pesquisadores acreditam que a combinação destas com derivados de azóis possa promover a cura parasitológica completa em modelo animal.

## Poliaminas

As poliaminas – putrescina, espermidina e espermina – são moléculas positivamente carregadas encontradas nas células de forma ubíqua. Elas desempenham funções cruciais e variadas em processos como divisão e diferenciação celular, atuam como cofatores para a síntese de macromoléculas e como estabilizadores conformacionais de ácidos nucléicos. Em razão de suas importantes funções, a via de síntese de poliaminas é um contínuo objeto de estudos em tumores e parasitas visando ao desenvolvimento de novos medicamentos.<sup>66</sup>

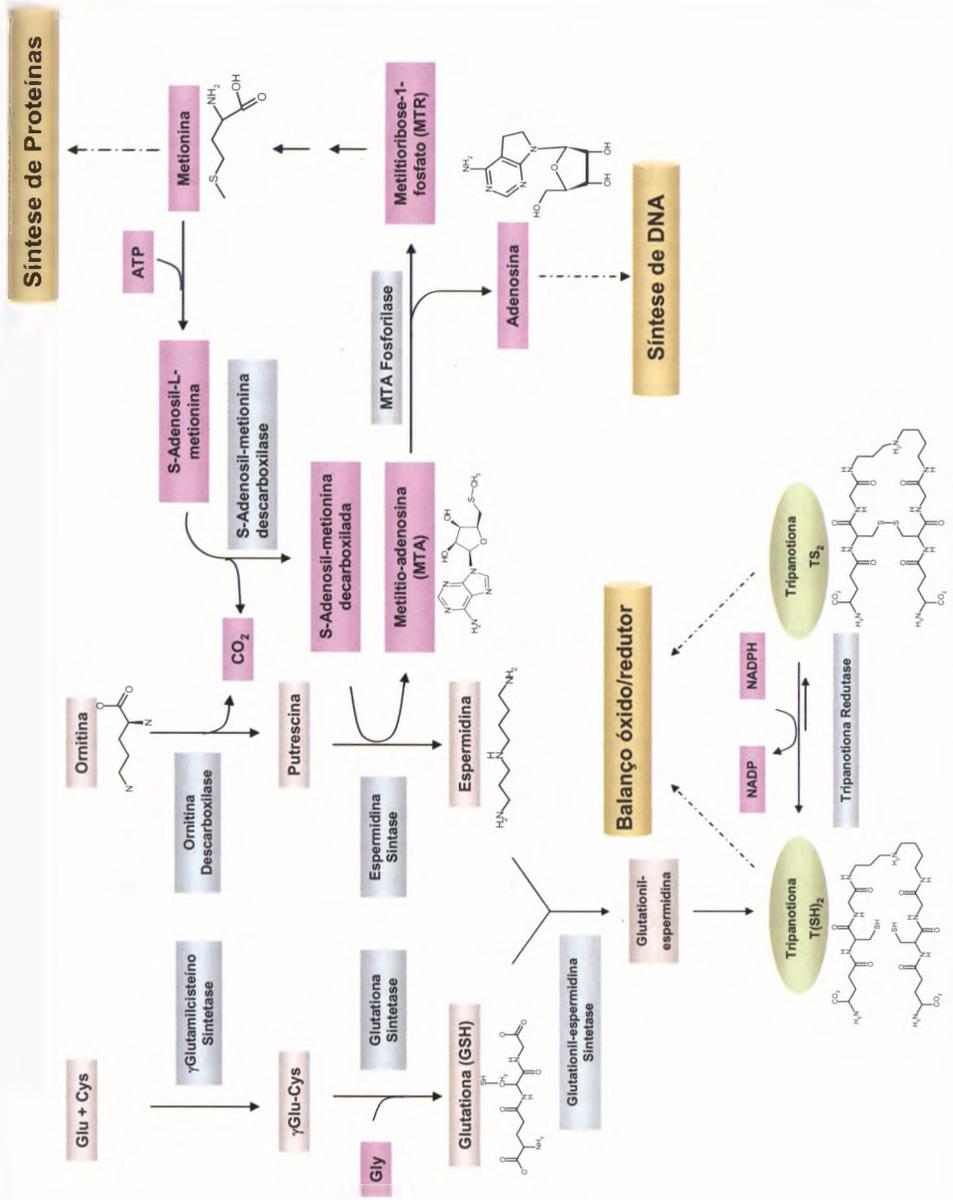
De uma forma ampla, a principal diferença no metabolismo das poliaminas entre tripanossomatídeos e mamíferos está na meia-vida das enzimas, como a ornitina descarboxilase (ODC) e a S-adenosilmetionina descarboxilase (Figura 15.2), sendo curta no mamífero e longa nos tripanossomatídeos.<sup>67,68</sup>

## Via de salvação de purinas

Outro fator a ser considerado é que a síntese de poliaminas está intimamente associada à via de salvação de purinas, que constitui outro alvo potencial para a ação de drogas. Já foi demonstrado em diversos estudos que os tripanossomatídeos não apresentam a maquinaria molecular necessária para a síntese *de novo* de purinas. Tal característica foi confirmada por meio do seqüenciamento do genoma dos parasitos *T. brucei* e *T. cruzi*, caracterizando uma dependência desses organismos da via de salvação para suprir suas necessidades metabólicas.<sup>69,70</sup> Por causa dessa característica e da longa separação filogenética entre hospedeiro e parasito, as diferenças entre as enzimas dessa via podem ser exploradas no desenvolvimento de inibidores específicos e de análogos de substrato. Além disso, as células do hospedeiro apresentam a síntese *de novo* que permite superar uma eventual inibição da sua via de salvação.<sup>71</sup>

Uma enzima que está envolvida na via de salvação de purinas é a metiltioadenosina fosforilase (MTAF, Figura 15.3). Essa proteína cliva a metiltioadenosina (MTA), subproduto da síntese de poliaminas, em metiltioribose-1-fosfato (MTR-1P) e adenina, sendo a última tornada disponível para a célula. Essa enzima constitui um bom alvo de drogas, como demonstrado em pesquisa com HETA, análogo de MTA; animais infectados com *T. brucei* ou *T. rhodesiense* tratados com essa molécula tornaram-se parasitologicamente curados. Além disso, o fato de a enzima dos mamíferos apresentar uma alta especificidade pelo MTA, não clivando seus análogos, permite maior seletividade contra os tripanossomos.<sup>72,73</sup> Até o presente momento, a ação desse análogo não foi testada contra *T. cruzi*. As características moleculares e funcionais da MTAF de *T. cruzi* estão sendo estudadas com ênfase no desenho de drogas a partir de sua estrutura tridimensional.

Outra enzima participante dessa via, que também constitui interessante alvo de droga, é a hipoxantina-guanina fosforibosil transferase (HPRT). Ela é responsável pela salvação das bases hipoxantina e guanina do conjunto de nutrientes para seu uso na síntese dos nucleotídeos purínicos.<sup>74,75</sup> Testado, o alopurinol demonstrou inibição do



**Figura 15.3** As vias de síntese de poliaminas do balanço oxi-reductor e de salvação de purinas são integradas e interdependentes no *T. cruzi*  
 Fonte: arquivos dos drs. Jaime Santana e Izabela Bastos

crescimento de epimastigotas e conseguiu prolongar o tempo de sobrevivência de camundongos infectados.<sup>76,77</sup> Essa droga, usualmente utilizada para tratamento da gota, atua interrompendo a síntese de RNA e conseqüentemente de proteína, pois é transformada em um análogo de base purínica que, ao ser incorporado na fita de DNA nascente, bloqueia sua síntese. Contudo, o alopurinol não se mostrou eficiente contra *T. cruzi* virulento.<sup>60, 76-79</sup> Além desse, o composto 6-(2,2-Dicloroacetamida) criseno revelou-se um inibidor seletivo da enzima de *T. cruzi*, comparativamente à enzima humana.<sup>80</sup> Outros 16 potentes inibidores foram identificados com base na conformação tridimensional da proteína, um exemplo de desenvolvimento de novas drogas.<sup>81</sup>

Por causa da sobreposição das vias de síntese de poliaminas e da salvação de purinas (Figura 15.3), a inibição da primeira causaria também o bloqueio da síntese de MTA e, subseqüentemente, aumentaria a utilização e a toxicidade de substratos subversivos da MTAF. Logo, a combinação de ambas as estratégias poderia acarretar um efeito sinérgico contra os tripanossomos.<sup>71</sup>

## Balanço redutor/oxidativo

A tripanotiona é a poliamina responsável pela proteção dos parasitos dos gêneros *Trypanosoma* e *Leishmania* contra radicais livres e pela manutenção de ambientes intracelulares reduzidos.<sup>82,83</sup> A via de redução da tripanotiona oxidada para a forma reduzida é mediada pela tripanotiona redutase (TR) (Figura 15.3). Considera-se essa via um alvo promissor para desenvolvimento de drogas em decorrência de sua ausência em células de mamíferos e do fato de o *T. brucei* se tornar não virulento e com susceptibilidade aumentada ao estresse oxidativo quando apresenta TR deficiente.<sup>84-87</sup>

A TR de *T. cruzi* já teve sua estrutura tridimensional resolvida, o que permitiu uma análise virtual do potencial inibitório dos compostos comercialmente disponíveis. Essa abordagem resultou na identificação da clorohexidina como eficiente inibidor da enzima desse organismo.<sup>88</sup> Após modificações químicas, conseguiu-se melhorar a ação da clorohexidina e obteve-se maior atividade tóxica sobre células de *T. brucei*.<sup>89</sup>

Outro grupo que mostrou atividade inibitória contra a TR de *T. cruzi* e outros parasitos foi o da cloropromazina. Esse composto, após modificações na sua estrutura, causou redução progressiva no número de células.<sup>90, 91</sup> Testes utilizando derivados de 5-nitrofuril contra a TR de *T. cruzi* também demonstraram a inibição completa da replicação do parasito.<sup>83</sup> Corroborando a importância dessa enzima como alvo de droga, foi demonstrado que uma das drogas mais utilizadas para tratar pacientes infectados por *Leishmania* spp atua inibindo a TR como também causando um efluxo de tripanotiona e glutationa, comprometendo o potencial redutor intracelular.<sup>92</sup>

## Metabolismo de açúcares

Os cinetoplastídeos *T. cruzi*, *T. brucei* e *Leishmania* spp são altamente dependentes da via glicolítica, glicólise ou quebra da glicose, para suprir suas necessidades de

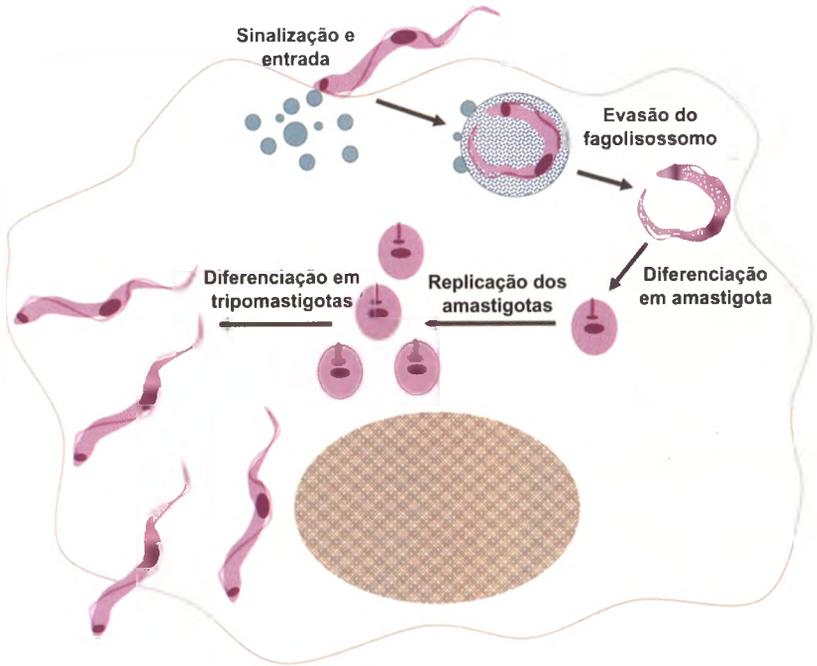
energia. A maioria das dez enzimas que compõem a glicólise e várias daquelas da via pentose fosfato localizam-se em uma organela chamada glicossoma. Essa compartimentalização não é observada no mamífero, o que resulta em regulação diferenciada do fluxo de substratos e produtos. A via pentose fosfato emprega açúcares como substratos para sintetizar D-ribose-5-fosfato, o qual é importante para síntese de DNA e NADPH, uma molécula essencial na defesa contra estresse oxidativo. As enzimas dessas duas importantes vias metabólicas de cinetoplastídeos possuem propriedades cinéticas e estruturais que as diferem das enzimas correspondentes nos mamíferos. Esse cenário faz do glicossomo um alvo quimioterapêutico potencial. A ausência de atividade de enzimas localizadas no glicossomo levaria esses parasitos à escassez de energia e ao descontrole do delicado balanço óxido-redutor. Recentemente, a resolução da estrutura tridimensional da glucose-6-fosfato isomerase (GFI) de *L. mexicana*, uma enzima que liga a glicólise à via pentose fosfato, revelou propriedades moleculares únicas, que poderiam ser exploradas visando ao desenvolvimento de inibidores.<sup>93</sup>

Outro ponto interessante no catabolismo de glicose é aquele catalisado pela enzima fosfoenolpiruvato carboxiquinase (FPC) que converte reversivelmente a descarboxilação e a fosforilação reversível de oxalacetato produzindo fosfoenolpiruvato. Esse parece ser um importante mecanismo de ligação do metabolismo da glicose ao de aminoácidos. A inibição dessa enzima poderia resultar em perda da flexibilidade dos cinetoplastídeos em utilizarem açúcares e aminoácidos como fonte de energia. A resolução da estrutura tridimensional da FPC de *T. cruzi* trouxe novas bases para desenho racional de inibidores específicos, pois revelou diferenças importantes em relação ao homólogo humano.<sup>94</sup>

## Considerações finais

As características do ciclo de vida do *T. cruzi* precisam ser levadas em conta para se estabelecer boas estratégias de identificação de alvos de drogas. Enzimas que participam ativamente do processo de entrada do parasito na célula mamífera são naturalmente bons candidatos. Assim, a POPTc80 e a oligopeptidase B são enzimas-chaves nessa primeira e crucial etapa do ciclo biológico desse protozoário no hospedeiro vertebrado. Após a invasão celular, as formas tripomastigotas de *T. cruzi* precisam se diferenciar em amastigotas (amastigogênese). Caso isso não ocorra, o parasito não pode dar prosseguimento a seu ciclo de vida. A bioquímica da transformação de tripomastigota para amastigota ainda é desconhecida. Sabe-se, entretanto, que a inibição de fosfatases e a conseqüente ativação de quinases são eventos bioquímicos que antecedem a transformação.<sup>33</sup> A inibição desse processo fisiológico tão importante na vida do parasito seria de boa valia na busca de tratamento da infecção pelo *T. cruzi*. Agora, é hora de as formas amastigotas cumprirem seu papel: entrar em divisão, resultando no aumento significativo do número de parasitas. Como em todo processo de crescimento, o metabolismo é altamente ativado, ocorrendo intensa síntese das mais diferentes moléculas, como proteínas, lipídeos, carboidratos e ácidos nucleicos. Ainda, há neces-

tidade de degradar açúcares, principalmente glicose, para produzir a energia necessária para o anabolismo. É natural pensar que as formas amastigotas sejam altamente dependentes de atividades enzimáticas envolvidas na sua fisiologia. Por exemplo, a inibição de enzimas-chaves do catabolismo de açúcares (enzimas do glicossomo), da síntese de lipídeos (C14 $\alpha$  esteroil metiltransferase e farnesil pirofosfato), da digestão de proteínas internalizadas do hospedeiro (cruzipaina, catepsina B e aminopeptidases) poderia resultar em interrupção do crescimento do parasito. Após povoar a célula, as formas amastigotas precisam se diferenciar em tripomastigotas (tripomastigogênese) para, então, sair da célula e infectar outras, reiniciando o ciclo. Esse processo ainda é menos conhecido que as outras transformações do parasito. A identificação de atividades enzimáticas (Figura 15.4) essenciais para a realização de etapa vital no ciclo de vida do *T. cruzi* poderia coincidir com a identificação de novos alvos de drogas.



**Figura 15.4** Etapas cruciais da interação do *T. cruzi* com a célula hospedeira não fagocítica. A inibição de enzimas envolvidas nesses processos fisiológicos resultaria na interrupção do ciclo de vida do parasito, representando uma forma eficiente de tratamento da doença de Chagas

Fonte: arquivo dos drs. Jaime Santana e Izabela Bastos

Não se pode esperar que o *T. cruzi* se comporte igualmente nos diferentes hospedeiros vertebrados e, também, nas diferentes células que infecta. Tratando-se de um parasito complexo e bem adaptado, ele pode, ou mesmo deve, utilizar vias diferentes de infecção e até de diferenciação segundo o meio ambiente. Assim, é correto imaginar

que a melhor estratégia para o desenvolvimento de drogas para tratar a doença de Chagas reside na concepção plural de fármacos, ou seja, considerar como alvos várias enzimas, se possível de processos fisiológicos diferentes. Dessa forma, um coquetel de drogas contra diversos alvos poderia vir a ser o procedimento correto para tratar a infecção pelo *T. cruzi*. A erradicação definitiva do parasito de paciente chagásico seria um marco na avaliação da importância do parasito nas manifestações crônicas da doença.

## Abstract

Scientific progress has provided the means for the identification and characterization of specific targets for the development of drugs for Chagas disease therapy. The first crucial step of this protozoan life-cycle within the vertebrate host is the process of entry into a cell. Enzymes actively participating in this process are naturally good drug-target candidates. Right after cell invasion, trypomastigote forms of *T. cruzi* must differentiate into amastigotes so as to proceed in their life-cycle. The inhibition of key enzymes from the sugar metabolism, the lipids synthesis, the digestion of host-internalized proteins and also from the purines salvation pathway could hinder parasite growth, thus placing these enzymes as potential drug targets. Once the cell is populated, amastigotes must differentiate into trypomastigotes, which will then leave the cell to infect others and hence restart the cycle. As a well-adapted parasite, *T. cruzi* can, or must, use different pathways for infection and differentiation according to environmental conditions. Therefore, the best strategy for the development of drugs for Chagas disease therapy is the plural conception of drugs, that is, to consider several enzymes as targets, if possible, enzymes involved in different physiological processes. So, a drug cocktail against different targets could be the best course of action to treat *T. cruzi* infections. Another important step in drug development is the determination of the target's tridimensional structure. The knowledge of its architecture facilitates the rational design of molecules from the active site. This strategy could provide drugs not only efficient but also with low side effects for the treatment of Chagas disease.

## Notas bibliográficas

1. RAIMONDI, A.; WERNSTEDT, C.; HELLMAN, U.; CAZZULO, J. J. Degradation of oxidised insulin A and B chains by the major cysteine proteinase (cruzipain) from *Trypanosoma cruzi* epimastigotes. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 49, p. 341-344, 1991.
2. CAZZULO, J. J.; CAZZULO FRANKE, M. C.; MARTINEZ, J.; FRANKE DE CAZZULO, B. M. Some kinetic properties of a cysteine proteinase (cruzipain) from *Trypanosoma cruzi*. *Biochim. Biophys. Acta*, 1037, p. 186-191, 1990.

3. SCHARFSTEIN, J.; SCHMITZ, V.; MORANDI, V.; CAPELLA, M. M.; LIMA, A. P.; MORROT, A.; JULIANO, L.; MULLER-ESTERL, W. Host cell invasion by *Trypanosoma cruzi* is potentiated by activation of bradykinin B(2) receptors. *J. Exp. Med.* 192, p. 1289-1300, 2000.
4. TODOROV, A. G.; ANDRADE, D.; PESQUERO, J. B.; ARAUJO, RDE C.; BADER, M.; STEWART, J.; GERA, L.; MULLER-ESTERL, W.; MORANDI, V.; GOLDENBERG, R. C.; NETO, H. C.; SCHARFSTEIN, J. *Trypanosoma cruzi* induces edematogenic responses in mice and invades cardiomyocytes and endothelial cells in vitro by activating distinct kinin receptor (B1/B2) subtypes. *Faseb J.*, 17, p. 73-75, 2003.
5. ENGEL, J. C.; DOYLE, P. S.; PALMER, J.; HSIEH, I.; BAINTON, D. F.; MCKERROW, J. H. Cysteine protease inhibitors alter Golgi complex ultrastructure and function in *Trypanosoma cruzi*. *J. Cell Sci.*, 111, p. 597-606, 1998.
6. ENGEL, J. C.; DOYLE, P. S.; HSIEH, I.; MCKERROW, J. H. Cysteine protease inhibitors cure an experimental *Trypanosoma cruzi* infection. *J. Exp. Med.*, 188, p. 725-734, 1998.
7. BARR, S. C.; WARNER, K. L.; KORNREIC, B. G.; PISCITELLI, J.; WOLFE, A.; BENET, L.; MCKERROW, J. H. A cysteine protease inhibitor protects dogs from cardiac damage during infection by *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 49, p. 5160-5161, 2005.
8. GARCIA, M. P.; NOBREGA, O. T.; TEIXEIRA, A. R.; SOUSA, M. V.; SANTANA, J. M. Characterisation of a *Trypanosoma cruzi* acidic 30 kDa cysteine protease. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 91, p. 263-272, 1998.
9. BASTOS, I. M.; GRELLIER, P.; MARTINS, N. F.; CADAVID-RESTREPO, G.; DE SOUZA-AULT, M. R.; AUGUSTYNS, K.; TEIXEIRA, A. R.; SCHREVEL, J.; MAIGRET, B.; DA SILVEIRA, J. F.; SANTANA, J. M. Molecular, functional and structural properties of the prolyl oligopeptidase of *Trypanosoma cruzi* (POP Tc80) that is required for parasite entry into mammalian cells. *Biochem. J.*, 2004.
10. NÓBREGA, O. T. (2001), Vol. Doutorado, Universidade de Brasília, Brasília, 2001.
11. FERNANDES, L. C.; BASTOS, I. M.; LAURIA-PIRES, L.; ROSA, A. C.; TEIXEIRA, A. R.; GRELLIER, P.; SCHREVEL, J.; SANTANA, J. M. Specific human antibodies do not inhibit *Trypanosoma cruzi* oligopeptidase B and cathepsin B, and immunoglobulin G enhances the activity of trypanostigote-secreted oligopeptidase B. *Microbes Infect.*, 7, p. 375-384, 2005.
12. YONG, V.; SCHMITZ, V.; VANNIER-SANTOS, M. A.; DE LIMA, A. P.; LALMANACH, G.; JULIANO, L.; GAUTHIER, F.; SCHARFSTEIN, J. Altered expression of cruzipain and a cathepsin B-like target in a *Trypanosoma cruzi* cell line displaying resistance to synthetic inhibitors of cysteine-proteinases. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 109, p. 47-59, 2000.
13. YOSHIMOTO, T.; WALTER, R.; TSURU, D. Proline-specific endopeptidase from Flavobacterium. Purification and properties. *J. Biol. Chem.*, 255, p. 4786-4792, 1980.

14. MORIYAMA, A.; NAKANISHI, M.; SASAKI, M. Porcine muscle prolyl endopeptidase and its endogenous substrates. *J. Biochem. (Tokyo)*, 104, p. 112-117, 1988.
15. DRESDNER, K.; BARKER, L. A.; ORLOWSKI, M.; WILK, S. Subcellular distribution of prolyl endopeptidase and cation-sensitive neutral endopeptidase in rabbit brain. *J. Neurochem.*, 38, p. 1151-1154, 1982.
16. SHINODA, M.; OKAMIYA, K.; TOIDE, K. Effect of a novel prolyl endopeptidase inhibitor, JTP-4819, on thyrotropin-releasing hormone-like immunoreactivity in the cerebral cortex and hippocampus of aged rats. *Jpn J. Pharmacol.*, 69, p. 273-276, 1995.
17. KATSUBE, N.; SUNAGA, K.; AISHITA, H.; CHUANG, D. M.; ISHITANI, R. ONO-1603, a potential antidementia drug, delays age-induced apoptosis and suppresses overexpression of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in cultured central nervous system neurons. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 288, p. 6-13, 1999.
18. BURLEIGH, B. A.; WOOLSEY, A. M. Cell signalling and *Trypanosoma cruzi* invasion. *Cell Microbiol*, 4, p. 701-711, 2002.
19. SANTANA, J. M.; GRELLIER, P.; SCHREVEL, J.; TEIXEIRA, A. R. A *Trypanosoma cruzi*-secreted 80 kDa proteinase with specificity for human collagen types I and IV. *Biochem. J.*, 325, p. 129-137, 1997.
20. GRELLIER, P.; VENDEVILLE, S.; JOYEAU, R.; BASTOS, I. M.; DROBECQ, H.; FRAPPIER, F.; TEIXEIRA, A. R.; SCHREVEL, J.; DAVIOUD-CHARVET, E.; SERGHERAERT, C.; SANTANA, J. M. *Trypanosoma cruzi* prolyl oligopeptidase Tc80 is involved in nonphagocytic mammalian cell invasion by trypomastigotes. *J. Biol. Chem.*, 276, p. 47078-47086, 2001.
21. TARDIEUX, I.; WEBSTER, P.; RAVESLOOT, J.; BORON W.; LUNN, J. A.; HEUSER, J. E.; ANDREWS, N. W. Lysosome recruitment and fusion are early events required for trypanosome invasion of mammalian cells. *Cell*, 71, p. 1117-1130, 1992.
22. MORENO, S. N.; SILVA, J.; VERCESI, A. E.; DOCAMPO, R. Cytosolic-free calcium elevation in *Trypanosoma cruzi* is required for cell invasion. *J. Exp. Med.*, 180, p. 1535-1540, 1994.
23. RUIZ, R. C.; FAVORETO, S. Jr.; DORTA, M. L.; OSHIRO, M. E.; FERREIRA, A. T.; MANQUE, P. M.; YOSHIDA, N. Infectivity of *Trypanosoma cruzi* strains is associated with differential expression of surface glycoproteins with differential Ca<sup>2+</sup> signalling activity. *Biochem. J.*, 330, p. 505-511, 1998.
24. RODRIGUEZ, A.; MARTINEZ, I.; CHUNG, A.; BERLOT, C. H.; ANDREWS, N. W. cAMP regulates Ca<sup>2+</sup>-dependent exocytosis of lysosomes and lysosome-mediated cell invasion by trypanosomes. *J. Biol. Chem.*, 274, p. 16754-16759, 1999.
25. WILKOWSKY, S. E.; BARBIERI, M. A.; STAHL, P.; ISOLA, E. L. *Trypanosoma cruzi*: phosphatidylinositol 3-kinase and protein kinase B activation is associated with parasite invasion. *Exp. Cell Res.*, 264, p. 211-218, 2001.
26. RUTA, S.; PLASMAN, N.; ZAFFRAN, Y.; CAPO, C.; MEGE, J. L.; VRAY, B. *Trypanosoma cruzi*-induced tyrosine phosphorylation in murine peritoneal macrophages. *Parasitol. Res.*, 82, p. 481-484, 1996.

27. ZHONG, L.; LU, H. G.; MORENO, S. N.; DOCAMPO, R. Tyrosine phosphate hydrolysis of host proteins by *Trypanosoma cruzi* is linked to cell invasion. *FEMS Microbiol. Lett.*, 161, p. 15-20, 1998.
28. BURLEIGH, B. A.; CALER, E. V.; WEBSTER, P.; ANDREWS, N. W. A cytosolic serine endopeptidase from *Trypanosoma cruzi* is required for the generation of Ca<sup>2+</sup> signaling in mammalian cells. *J. Cell Biol.*, 136, p. 609-620, 1997.
29. BURLEIGH, B. A.; ANDREWS, N. W. A 120-kDa alkaline peptidase from *Trypanosoma cruzi* is involved in the generation of a novel Ca(2+)-signaling factor for mammalian cells. *J. Biol. Chem.*, 270, p. 5172-5180, 1995.
30. SANTANA, J. M.; GRELLIER, P.; RODIER, M. H.; SCHREVEL, J.; TEIXEIRA, A. Purification and characterization of a new 120 kDa alkaline proteinase of *Trypanosoma cruzi*. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, 187, p. 1466-1473, 1992.
31. RODRIGUEZ, A.; RIOULT, M. G.; ORA, A.; ANDREWS, N. W. A trypanosome-soluble factor induces IP<sub>3</sub> formation, intracellular Ca<sup>2+</sup> mobilization and microfilament rearrangement in host cells. *J. Cell Biol.*, 129, p. 1263-1273, 1995.
32. TOMLINSON, S.; VANDEKERCKHOVE, F.; FREVERT, U.; NUSSENZWEIG, V. The induction of *Trypanosoma cruzi* trypomastigote to amastigote transformation by low pH. *Parasitology*, 110, p. 547-554, 1995.
33. VENDEVILLE, S.; BUISINE, E.; WILLIARD, X.; SCHREVEL, J.; GRELLIER, P.; SANTANA, J.; SERGHERAERT, C. *Chem. Pharm. Bull.* (Tokyo), v. 47, p. 194-198, 1999.
34. ANDREWS, N. W.; WHITLOW, M. B. Secretion by *Trypanosoma cruzi* of a hemolysin active at low pH. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 33, p. 249-256, 1989.
35. LEY, V.; ROBBINS, E. S.; NUSSENZWEIG, V.; ANDREWS, N. W. The exit of *Trypanosoma cruzi* from the phagosome is inhibited by raising the pH of acidic compartments. *J. Exp. Med.*, 171, p. 401-413, 1990.
36. CALER, E. V.; VAENA DE AVALOS, S.; HAYNES, P. A.; ANDREWS, N. W.; BURLEIGH, B. A. Oligopeptidase B-dependent signaling mediates host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. *Embo. J.*, 17, p. 4975-4986, 1998.
37. VENALAINEN, J. I.; JUVONEN, R. O.; MANNISTO, P. T. Evolutionary relationships of the prolyl oligopeptidase family enzymes. *Eur. J. Biochem.*, 271, p. 2705-2715, 2004.
38. CALER, E. V.; MORTY, R. E.; BURLEIGH, B. A.; ANDREWS, N. W. Dual role of signaling pathways leading to Ca(2+) and cyclic AMP elevation in host cell invasion by *Trypanosoma cruzi*. *Infect. Immun.*, 68, p. 6602-6610, 2000.
39. TSUJI, A.; YOSHIMOTO, T.; YUASA, K.; MATSUDA, Y. Protamine: a unique and potent inhibitor of oligopeptidase B. *J. Pept. Sci.*, 12, p. 65-71, 2006.
40. MORTY, R. E.; PELLE, R.; VADASZ, I.; UZCANGA, G. L.; SEEGER, W.; BUBIS, J. Oligopeptidase B from *Trypanosoma evansi*. A parasite peptidase that inactivates atrial natriuretic factor in the bloodstream of infected hosts. *J. Biol. Chem.*, 280, p. 10925-10937, 2005.

41. KENNY, A. J.; BOOTH, A. G.; GEORGE, S. G.; INGRAM, J.; KERSHAW, D.; WOOD, E. J.; YOUNG, A. R. Dipeptidyl peptidase IV, a kidney brush-border serine peptidase. *Biochem. J.*, 157, p. 169-182, 1976.
42. MENTLEIN, R. Dipeptidyl-peptidase IV (CD26) – role in the inactivation of regulatory peptides. *Regul. Pept.*, 85, p. 9-24, 1999.
43. AUGUSTYNS, K.; BAL, G.; THONUS, G.; BELYAEV, A.; ZHANG, X. M.; BOLLAERT, W.; LAMBEIR, A. M.; DURINX, C.; GOOSSENS, F.; HAEMERS, A. The unique properties of dipeptidyl-peptidase IV (DPP IV / CD26) and the therapeutic potential of DPP IV inhibitors. *Curr. Med. Chem.*, 6, p. 311-327, 1999.
44. VANHOOF, G.; GOOSSENS, F.; HENDRIKS, L.; DE MEESTER, I.; HENDRIKS, D.; VRIEND, G.; VAN BROECKHOVEN, C.; SCHARPE, S. Cloning and sequence analysis of the gene encoding human lymphocyte prolyl endopeptidase. *Gene*, 149, p. 363-366, 1994.
45. POSPISILIK, J. A.; STAFFORD, S. G.; DEMUTH, H. U.; BROWNSEY, R.; PARKHOUSE, W.; FINEGOOD, D. T.; MCINTOSH, C. H.; PEDERSON, R. A. Long-term treatment with the dipeptidyl peptidase IV inhibitor P32/98 causes sustained improvements in glucose tolerance, insulin sensitivity, hyperinsulinemia, and beta-cell glucose responsiveness in VDF (fa/fa) Zucker rats. *Diabetes*, 51, p. 943-950, 2002.
46. AHREN, B.; SIMONSSON, E.; LARSSON, H.; LANDIN-OLSSON, M.; TORGEIRSSON, H.; JANSSON, P. A.; SANDQVIST, M.; BAVENHOLM, P.; EFENDIC, S.; ERIKSSON, J. W.; DICKINSON, S.; HOLMES, D. Inhibition of dipeptidyl peptidase IV improves metabolic control over a 4-week study period in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25, p. 869-875, 2002.
47. MARGUET, D.; BAGGIO, L.; KOBAYASHI, T.; BERNARD, A. M.; PIERRES, M.; NIELSEN, P. F.; RIBEL, U.; WATANABE, T.; DRUCKER, D. J.; WAGTMANN, N. Enhanced insulin secretion and improved glucose tolerance in mice lacking CD26. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 97, p. 6874-6879, 2000.
48. CONARELLO, S. L.; LI, Z.; RONAN, J.; ROY, R. S.; ZHU, L.; JIANG, G.; LIU, F.; WOODS, J.; ZYCBAND, E.; MOLLER, D. E.; THORNBERRY, N. A.; ZHANG, B. B. Mice lacking dipeptidyl peptidase IV are protected against obesity and insulin resistance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 100, p. 6825-6830, 2003.
49. TAYLOR, A. Aminopeptidases: structure and function. *Faseb J.*, 7, p. 290-298, 1993.
50. GAVIGAN, C. S.; DALTON, J. P.; BELL, A. The role of aminopeptidases in haemoglobin degradation in *Plasmodium falciparum*-infected erythrocytes. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 117, p. 37-48, 2001.
51. NANKYA-KITAKA, M. F.; CURLEY, G. P.; GAVIGAN, C. S.; BELL, A.; DALTON, J. P. *Plasmodium chabaudi chabaudi* and *P. falciparum*: inhibition of aminopeptidase and parasite growth by bestatin and nitrobestatin. *Parasitol. Res.*, 84, p. 552-558, 1998.

52. KNOWLES, G. The effects of arphamenine-A, an inhibitor of aminopeptidases, on in-vitro growth of *Trypanosoma brucei* brucei. *J. Antimicrob. Chemother.*, 32, p. 172-174, 1993.
53. MORTY, R. E.; FULOP, V.; ANDREWS, N. W. Substrate recognition properties of oligopeptidase B from *Salmonella enterica* serovar Typhimurium. *J. Bacteriol.*, 184, p. 3329-3337, 2002.
54. PIACENZA, L.; ACOSTA, D.; BASMADJIAN, I.; DALTON, J. P.; CARMONA, C. Vaccination with cathepsin L proteinases and with leucine aminopeptidase induces high levels of protection against fascioliasis in sheep. *Infect. Immun.*, 67, p. 1954-1961, 1999.
55. PULIDO-CEJUDO, G.; CONWAY, B.; PROULX, P.; BROWN, R.; IZAGUIRRE, C. A. Bestatin-mediated inhibition of leucine aminopeptidase may hinder HIV infection. *Antiviral Res.*, 36, p. 167-177, 1997.
56. BENINGA, J.; ROCK, K. L.; GOLDBERG, A. L. Interferon-gamma can stimulate post-proteasomal trimming of the N terminus of an antigenic peptide by inducing leucine aminopeptidase. *J. Biol. Chem.*, 273, p. 18734-18742, 1998.
57. GARDINER, D. L.; TRENHOLME, K. R.; SKINNER-ADAMS, T. S.; STACK, C. M.; DALTON, J. P. Overexpression of leucyl aminopeptidase in *Plasmodium falciparum* parasites. Target for the antimalarial activity of bestatin. *J. Biol. Chem.*, 281, p. 1741-1745, 2006.
58. URBINA, J. A. Chemotherapy of Chagas disease: the how and the why. *J. Mol. Med.*, 77, p. 332-338, 1999.
59. APT, W.; AGUILERA, X.; ARRIBADA, A.; PEREZ, C.; MIRANDA, C.; SANCHEZ, G.; ZULANTAY, I.; CORTES, P.; RODRIGUEZ, J.; JURI, D. Treatment of chronic Chagas disease with itraconazole and allopurinol. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 59, p. 133-138, 1998.
60. URBINA, J. A. Specific treatment of Chagas disease: current status and new developments. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 14, p. 733-741, 2001.
61. URBINA, J. A. Chemotherapy of Chagas disease. *Curr. Pharm. Des.*, 8, p. 287-295, 2002.
62. HANKINS, E. G.; GILLESPIE, J. R.; AIKENHEAD, K.; BUCKNER, F. S. Upregulation of sterol C14-demethylase expression in *Trypanosoma cruzi* treated with sterol biosynthesis inhibitors. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 144, p. 68-75, 2005.
63. POULTER, C. D. Biosynthesis of non-head-to-tail terpenes. Formation of 1'-1 and 1'-3 linkages. *Acc. Chem. Res.*, 23, p. 70-77, 1990.
64. URBINA, J. A.; CONCEPCION, J. L.; CALDERA, A.; PAYARES, G.; SANNOJA, C.; OTOMO, T.; HIYOSHI, H. In vitro and in vivo activities of E5700 and ER-119884, two novel orally active squalene synthase inhibitors, against *Trypanosoma cruzi*. *Antimicrob Agents Chemother.*, 48, p. 2379-2387, 2004.
65. COHEN, S. S. A Guide to the Polyamines, Oxford University Press, Oxford, U.K, 1998.

66. PHILLIPS, M. A.; COFFINO, P.; WANG, C. C. Cloning and sequencing of the ornithine decarboxylase gene from *Trypanosoma brucei*. Implications for enzyme turnover and selective difluoromethylornithine inhibition. *J. Biol. Chem.*, 262, p. 721-8727, 1987.
67. GHODA, L.; PHILLIPS, M. A.; BASS, K. E.; WANG, C. C.; COFFINO, P. Trypanosome ornithine decarboxylase is stable because it lacks sequences found in the carboxyl terminus of the mouse enzyme which target the latter for intracellular degradation. *J. Biol. Chem.*, 265, p. 11823-11826, 1990.
68. BACCHI, C. J.; BRAUNSTEIN, V. L.; RATTENDI, D.; YARLETT, N.; WITTNER, M.; TANOWITZ, H. B. Stage-specific polyamine metabolism in *Trypanosoma cruzi*. *J. Eukaryot Microbiol. Suppl.*, 201S-202S, 2001.
69. FISH, W. R.; LOOKER, D. L.; MARR, J. J.; BERENS, R. L. Purine metabolism in the bloodstream forms of *Trypanosoma gambiense* and *Trypanosoma rhodesiense*. *Biochim. Biophys. Acta*, 719, p. 223-231, 1982.
70. BERRIMAN, M.; GHEDIN, E.; HERTZ-FOWLER, C.; BLANDIN, G.; RENAULD, H.; BARTHOLOMEU, D. C., et al. The genome of the African trypanosome *Trypanosoma brucei*. *Science*, 309, p. 416-422, 2005.
71. EL KOUNI, M. H. Potential chemotherapeutic targets in the purine metabolism of parasites. *Pharmacol. Ther.*, 99, p. 283-309, 2003.
72. SUFRIN, J. R.; SPIESS, A. J.; KRAMER, D. L.; LIBBY, P. R.; MILLER, J. T.; BERNACKI, R. J.; LEE, Y. H.; BORCHARDT, R. T.; PORTER, C. W. Targeting 5'-deoxy-5'-(methylthio)adenosine phosphorylase by 5'-haloalkyl analogues of 5'-deoxy-5'-(methylthio)adenosine. *J. Med. Chem.*, 34, p. 2600-2606, 1991.
73. BACCHI, C. J.; SUFRIN, J. R.; NATHAN, H. C.; SPIESS, A. J.; HANNAN, T.; GAROFALO, J.; ALECIA, K.; KATZ, L.; YARLETT, N. 5'-Alkyl-substituted analogs of 5'-methylthioadenosine as trypanocides. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 35, p. 1315-1320, 1991.
74. GUTTERIDGE, W. E.; GABORAK, M. A re-examination of purine and pyrimidine synthesis in the three main forms of *Trypanosoma cruzi*. *Int. J. Biochem.*, 10, p. 415-422, 1979.
75. BERENS, R. L.; MARR, J. J.; LAFON, S. W.; NELSON, D. J. Purine metabolism in *Trypanosoma cruzi*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 3, p. 187-196, 1981.
76. AVILA, J. L.; AVILA, A. *Trypanosoma cruzi*: allopurinol in the treatment of mice with experimental acute Chagas disease. *Exp. Parasitol.*, 51, p. 204-208, 1981.
77. MARR, J. J.; BERENS, R. L.; NELSON, D. J. Antitrypanosomal effect of allopurinol: conversion in vivo to aminopyrazolopyrimidine nucleotides by *Trypanosoma cruzi*. *Science*, 201, p. 1018-1020, 1978.
78. AVILA, J. L.; AVILA, A.; MONZON, H. Differences in allopurinol and 4-aminopyrazolo(3,4-d) pyrimidine metabolism in drug-sensitive and insensitive strains of *Trypanosoma cruzi*. *Mol. Biochem. Parasitol.*, 11, p. 51-60, 1984.

79. LAURIA-PIRES, L.; DE CASTRO, C. N.; EMANUEL, A., and A. Prata. Ineffectiveness of allopurinol in patients in the acute phase of Chagas disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, 21, p. 79, 1988.
80. MEDRANO, F. J.; WENCK, M. A.; ENGEL, J. C.; CRAIG, S. P, 3rd. Analysis of 6-(2,2-Dichloroacetamido)chryseno interaction with the hypoxanthine phosphoribosyltransferase from *Trypanosoma cruzi*. *J. Med. Chem.*, 46, p. 2548-2550, 2003.
81. FREYMAN, D. M.; WENCK, M. A.; ENGEL, J. C.; FENG, J.; FOCIA, P. J.; EAKIN, A. E.; CRAIG, S. P. Efficient identification of inhibitors targeting the closed active site conformation of the HPRT from *Trypanosoma cruzi*. *Chem. Biol.*, 7, p. 957-968, 2000.
82. FAIRLAMB, A. H.; CERAMI, A. Metabolism and functions of trypanothione in the Kinetoplastida. *Annu. Rev. Microbiol.*, 46, p. 695-729, 1992.
83. AGUIRRE, G.; CABRERA, E.; CERECETTO, H.; DI MAIO, R.; GONZALEZ, M.; SEOANE, G.; DUFFAUT, A.; DENICOLA, A.; GIL, M. J.; MARTINEZ-MERINO, V. Design, synthesis and biological evaluation of new potent 5-nitrofuryl derivatives as anti-*Trypanosoma cruzi* agents. Studies of trypanothione binding site of trypanothione reductase as target for rational design. *Eur. J. Med. Chem.*, 39, p. 421-431, 2004.
84. KRIEGER, S.; SCHWARZ, W.; ARIYANAYAGAM, M. R.; FAIRLAMB, A. H.; KRAUTH-SIEGEL, R. L.; CLAYTON, C. Trypanosomes lacking trypanothione reductase are avirulent and show increased sensitivity to oxidative stress. *Mol. Microbiol.*, 35, p. 542-552, 2000.
85. TOVAR, J.; CUNNINGHAM, M. L.; SMITH, A. C.; CROFT, S. L.; FAIRLAMB, A. H. Down-regulation of *Leishmania donovani* trypanothione reductase by heterologous expression of a trans-dominant mutant homologue: effect on parasite intracellular survival. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95, p. 5311-5316, 1998.
86. SALMON-CHEMIN, L.; BUISINE, E.; YARDLEY, V.; KOHLER, S.; DEBREU, M. A.; LANDRY, V.; SERGHERAERT, C.; CROFT, S. L.; KRAUTH-SIEGEL, R. L.; DAVIOUD-CHARVET, E. 2- and 3-substituted 1,4-naphthoquinone derivatives as subversive substrates of trypanothione reductase and lipoamide dehydrogenase from *Trypanosoma cruzi*: synthesis and correlation between redox cycling activities and in vitro cytotoxicity. *J. Med. Chem.*, 44, p. 548-565, 2001.
87. GIRAULT, S.; DAVIOUD-CHARVET, T. E.; MAES, L.; DUBREMETZ, J. F.; DEBREU, M. A.; LANDRY, V.; SERGHERAERT, C. Potent and specific inhibitors of trypanothione reductase from *Trypanosoma cruzi*: bis(2-aminodiphenylsulfides) for fluorescent labeling studies. *Bioorg. Med. Chem.*, 9, p. 837-846, 2001.
88. MEIERING, S.; INHOFF, O.; MIES, J.; VINCEK, A.; GARCIA, G.; KRAMER, B.; DORMEYER, M.; KRAUTH-SIEGEL, R. L. Inhibitors of

- Trypanosoma cruzi* trypanothione reductase revealed by virtual screening and parallel synthesis. *J. Med. Chem.*, 48, p. 4793-4802, 2005.
89. BI, X.; LOPEZ, C.; BACCHI, C. J.; RATTENDI, D.; WOSTER, P. M. Novel alkylpolyaminoguanidines and alkylpolyaminobiguanides with potent antitrypanosomal activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, p. 3229-3232, 2006.
90. PARVEEN, S.; KHAN, M. O.; AUSTIN, S. E.; CROFT, S. L.; YARDLEY, V.; ROCK, P.; DOUGLAS, K. T. Antitrypanosomal, antileishmanial, and antimalarial activities of quaternary arylalkylammonium 2-amino-4-chlorophenyl phenyl sulfides, a new class of trypanothione reductase inhibitor, and of N-acyl derivatives of 2-amino-4-chlorophenyl phenyl sulfide. *J. Med. Chem.*, 48, p. 8087-8097, 2005.
91. FERNANDEZ-GOMEZ, R.; MOUTIEZ, M.; AUMERCIER, M.; BETHEGNIES, G.; LUYCKX, M.; OUAISSI, A.; TARTAR, A.; SERGHE-RAERT, C. 2-Amino diphenylsulfides as new inhibitors of trypanothione reductase. *Int. J. Antimicrob. Agents*, 6, p. 111-118, 1995.
92. WYLLIE, S.; CUNNINGHAM, M. L.; FAIRLAMB, A. H. Dual action of antimonial drugs on thiol redox metabolism in the human pathogen *Leishmania donovani*. *J. Biol. Chem.*, 279, p. 39925-39932, 2004.
93. CORDEIRO, A. T.; MICHELS, P. A.; DELBONI, L. F.; THIEMANN, O. H. The crystal structure of glucose-6-phosphate isomerase from *Leishmania mexicana* reveals novel active site features. *Eur. J. Biochem.*, 271, p. 2765-2772, 2004.
94. TRAPANI, S.; LINSS, J.; GOLDENBERG, S.; FISCHER, H.; CRAIEVICH, A. F.; OLIVA, G. Crystal structure of the dimeric phosphoenolpyruvate carboxykinase (PEPCK) from *Trypanosoma cruzi* at 2 Å resolution. *J. Mol. Biol.*, 313, p. 1059-1072, 2001.



## Glossário

**Acetilcolinesterase:** Enzima que catalisa a clivagem da acetilcolina em colina e acetatos. No sistema nervoso esta enzima desempenha uma função na junção neuromuscular periférica.

**Agente etiológico:** Micróbio causador ou responsável pela origem da doença. Pode ser vírus, bactéria, fungo, protozoário ou helminto.

**Aldosterona:** Hormônio da glândula supra-renal. Promove a reabsorção do sódio no túbulo distal do rim e controla o volume circulante de sangue.

**Alogênico:** Refere-se a indivíduos possuidores de diferenças gênicas.

**Amastigota:** Forma do *Trypanosoma cruzi* que se multiplica no interior da célula do hospedeiro mamífero.

**Aneuploidia:** Qualquer número cromossômico que não seja um múltiplo exato do número haplóide ou uma pessoa com um número cromossômico aneuplóide.

**Angiotensina:** Oligopeptídeo com efeito vasoconstritor.

**Aquisição primária:** Aquela que passou diretamente, p. ex., do barbeiro para os primeiros hospedeiros mamíferos.

**Aquisição secundária:** Aquela que sucede o primeiro estágio, p. ex., secundária no homem porque existia primariamente nos mamíferos silvestres.

**Autóctone:** Indígena nascido na própria terra em que vive.

**Axênica:** Com um único tipo de célula em crescimento, sem contaminante.

**Berenice:** Nome que se deu ao *Trypanosoma cruzi* isolado pelo dr. Carlos Chagas do sangue de uma criancinha com este nome.

**Betabloqueador:** Droga que bloqueia receptor beta na membrana das células do coração.

**Bodonida:** Protozoário cinetoplastida parasita de peixes e anfíbios, p. ex., *Boldo saltans*, o mais provável ancestral do *Trypanosoma cruzi*.

**Bomba cibarial:** Estrutura reguladora da sucção no ato alimentar do inseto.

**Cardiovagal:** Reflexo do coração dependente do nervo vago parassimpático.

**Catecolaminas:** Bioaminas com efeitos excitatórios e inibitórios dos sistemas nervoso central e periférico. As principais catecolaminas são a norepinefrina, a epinefrina e a dopamina.

**Cisteíno-protease:** Ver protease.

**Colinérgico:** Estímulo transmitido pela acetilcolina na placa que liga o nervo à membrana muscular.

**Criptobiida:** Protozoário flagelado ancestral dos cinetoplastidas.

**Diaforase dinucleotídica nicotinamida adenina:** Enzima que faz a síntese do óxido nítrico.

**Digitálico:** Droga usada no tratamento de doença do coração, tipos arritmia e insuficiência cardíaca. O digitálico inibe a bomba de sódio na membrana das células.

**Disfagia:** Dificuldade na deglutição.

**Ecótopo:** Determinado tipo de *habitat* dentro de uma área geográfica ampla, meio ambiente de um ecossistema ou conjunto de *habitats* em que uma determinada espécie vive.

**Endemia:** Doença particular a um povo ou a uma região por motivo de uma causa local.

**Endossoma:** Organela ou vesícula celular que acumula proteínas de pH ácido.

**Enzootia:** Epidemia periódica nos animais em certos países ou regiões.

**Epicárdio:** A lâmina que reveste o coração.

**Epigastralgia:** Dor no epigástrico, região do abdome logo abaixo do esterno.

**Epimastigota:** Forma replicativa do *Trypanosoma cruzi* encontrada na porção anterior do intestino do triatomíneo.

**Epítopo:** Local da molécula do antígeno reconhecido pelo anticorpo, também denominado determinante antigênico.

**Estercoraria:** Refere-se aos tripanossomos que completam o ciclo de vida no intestino posterior do inseto, p. ex., *Trypanosoma cruzi*.



**Estímulo colinérgico:** Estímulo transmitido de uma célula a outra através do neurotransmissor acetilcolina.

**Extensor digitorum brevis:** Músculo no dorso do pé.

**Falossoma:** Orgão genital.

**Feixe de His:** Pequeno feixe de fibras especializadas da musculatura cardíaca que se origina no nódulo atrioventricular e estende-se pela porção membranácea do septo interventricular.

**Hibridização *in situ*:** Técnica que identifica um DNA complementar em sua nova localização. A identificação é feita por uma sonda (fita simples de RNA ou DNA) marcada com fluorocromo.

**Hipocinesia:** Movimento diminuído ou lento da musculatura do corpo.

**Hipoestesia sensorial:** Diminuição dos reflexos de sensibilidade.

**Hipotênar:** Conjunto de pequenos músculos cujos ventres formam a eminência hipotênar na região antero-interna da mão. Os movimentos do 5º dedo, nomeadamente a adução, tendem a fazer aumentar o volume destes músculos.

**ICAM-1:** Molécula de adesão intercelular.

**Imino:** Grupamento (-NH-) que substitui um grupo amino (-NH<sub>2</sub>) no aminoácido prolina. Os demais aminoácidos apresentam na sua molécula um grupo amino e um grupo carboxila (-COOH).

**Integrina:** Molécula de adesão dependente de cálcio que permite a interação de células com a matriz extracelular.

**Intramural:** O que se encontra dentro da parede, por exemplo, do ventrículo no coração.

**LINE:** Sigla em inglês (Long Interspersed Nuclear Elements) para designar elementos móveis (retrotransposons) presentes no genoma de animais e plantas.

**Macrófago ED1+ e ED2+:** Marcadores que identificam moléculas específicas na membrana da célula.

**Marcador genotípico:** Identifica um *locus* característico do genoma.

**Maxicírculo:** Sequência de DNA do cinetoplasto que se parece à corda de puxar a rede de minicírculos.

**Metaloprotease:** Ver protease.

**Mimetismo molecular:** Propriedade da estrutura de uma molécula imitando ou simulando o que lhe parece similar.



**Minicírculo:** Estrutura de DNA circular que forma uma rede (cinetoplasto) na mitocôndria do *T. cruzi*.

**Miocitólise:** Lise da célula muscular rejeitada pelo sistema imune.

**ORF:** Sigla em inglês (**O**pen **R**eading **F**rame) traduzida como fase aberta de leitura de um gene codificador de proteína.

**Ortólogo:** Gene ou cromossomo de diferentes espécies que evoluíram de um ancestral comum, apresentando seqüência e função similar.

**Parestesia:** Desordem nervosa caracterizada por sensações anormais e alucinações sensoriais.

**PCR:** Sigla em inglês (**P**olymerase **C**hain **R**eaction) para a reação em cadeia da polimerase. A técnica consiste em ciclos de desnaturação, anelamento de *primers* iniciadores e extensão da fita que se quer amplificar pela enzima DNA polimerase.

**Piretróide:** Inseticida usado no combate aos triatomíneos no domicílio e no peridomicílio.

**Proteases:** Enzimas que hidrolisam as ligações peptídicas entre aminoácidos. Podem ser classificadas de acordo com a presença do aminoácido (cisteíno, aspártico ou serino-protease) ou de um metal no sítio catalítico (metaloprotease).

**QRS:** Uma onda típica no registro eletrocardiográfico.

**5'-RACE:** Sigla originada do inglês (**R**apid **A**mplification of **c**DNA **E**nd) que significa uma estratégia de PCR para amplificação de DNA com ajuda de seqüências aneladoras características.

**Simbiose:** Associação íntima entre dois seres vivos com proveito mútuo.

**Simbioticismo:** Relacionamento ecológico e físico entre dois tipos de organismos, constituindo a mais íntima das associações entre seres vivos.

**Sinal de Romaña:** Inchaço ocular endurecido, bpalpebral e unilateral, indicativo da infecção aguda pelo *Trypanosoma cruzi*.

**SINE:** Sigla em inglês para os elementos curtos repetidos no genoma de animais e plantas.

**Singênico:** Refere-se a indivíduos geneticamente idênticos.

**Sintopia:** Convivência no mesmo nicho ecológico.

**Sinusal:** Nódulo sinusal onde nascem os estímulos elétricos nas aurículas.

**Sistema biológico limpo:** Aquele que não deixa possibilidade de contaminação.

**SN parassimpático:** Sistema nervoso antagonista do SN simpático.

**SN simpático:** Sistema nervoso simpático que regula os estímulos da vida vegetativa ou inconsciente.

**Soleus:** Músculo formador da panturrilha juntamente com o gastrocnêmio.

**SSUrRNA:** Pequena subunidade de RNA ribossomal usada em análise filogenética.

**T e ST:** Ondas que identificam aspectos da condução elétrica no coração.

**Taxa:** Plural de taxon, forma abreviada de taxonomia (ciência da classificação dos seres vivos).

**Tênar:** Conjunto de pequenos músculos cujos ventres formam a eminência tênar na região antero-externa da mão. Os movimentos do polegar, nomeadamente a adução, tendem a fazer aumentar o volume destes músculos.

**Testes NAT:** Teste de ácidos nucleicos que identifica marcador molecular.

**Transferência passiva:** Consiste na reprodução de uma situação pela simples passagem de células de um indivíduo imune para outro não imune.

**Tripomastigota:** Forma infectante (metacíclica), não replicativa do *Trypanosoma cruzi* que se diferencia da epimastigota ou da amastigota intracelular. As formas tripomastigotas são encontradas no sangue ou no fluido intersticial do mamífero hospedeiro.

**Tulahuén:** Nome que se deu ao *Trypanosoma cruzi* isolado na localidade.

**Unidade mínima de rejeição:** Identifica o ataque de células do sistema imune levando à rejeição da fibra muscular não parasitada no chagásico.

**Xenodiagnóstico:** Diagnóstico feito mediante utilização de um elemento estranho (xeno), como aquele que emprega o barbeiro para isolar e identificar o *Trypanosoma cruzi* no sangue do indivíduo suspeito de ter a doença de Chagas.

**Zimodema:** Padrão de bandas de proteínas (enzimas) separadas pela eletroforese de uma célula ou indivíduo.

**Zoomastigophorea:** Classe de protozoários que inclui a ordem Cinetoplastida; família Trypanosomatidae; gênero *Trypanosoma*; espécie *Trypanosoma cruzi*.

Este livro foi composto em Adobe Caslon Pro 10,5/13,5  
no formato 170 x 240 mm e impresso no sistema off-set sobre  
papel AP 75 g/m<sup>2</sup>, com capa em papel  
Cartão Supremo 250 g/m<sup>2</sup>, na Dupligráfica



**Outros lançamentos da Editora  
Universidade de Brasília**

*Ação afirmativa e universidade: experiências  
nacionais comparadas*

João Feres Júnior e Jonas Zoninsein  
(Organizadores)

*Reconsiderar a riqueza*

Patrick Viveret

*Sociologia e realidade: pesquisa social no  
século XXI*

Maria Stela Grossi Porto e Tom Dwyer  
(Organizadores)

*Os direitos humanos e a questão agrária no  
Brasil: a situação do sudeste do Pará*

Wilson Rodrigues Ataíde Júnior

*Intermediate States, regional leadership and  
security: India, Brazil and South Africa*

Alcides Costa Vaz (Editor)

*J. Borges por J. Borges: gravura e cordel do  
Brasil*

Clodo Ferreira (Organizador)

*A teoria da aprendizagem significativa e sua  
implementação em sala de aula*

Marco Antonio Moreira

*Na Estação Central*

Edwin Morgan

(Coleção Poetas do Mundo)

Em *Doença de Chagas e evolução*, o leitor encontra conhecimento científico atualizado, escrito de forma clara e sucinta para especialistas e curiosos, principalmente para o chagásico e sua família. Nele o leitor apreciará os elementos envolvidos na doença de Chagas resultantes de longa cadeia evolutiva, postos juntos pela circunstância há 90 milhões de anos. Hoje, a infecção alcança potencialmente 1.150 espécies de mamíferos permissivos ao protozoário *Trypanosoma cruzi* transmitido pelo triatomíneo, popularmente conhecido como barbeiro, inseto hematófago que desjejua na pele da face. O ameríndio entrou nessa cadeia de transmissão há 9 mil anos. Ao chegarem ao novo continente há cerca de 500 anos, os colonizadores europeus e africanos rapidamente adquiriram a infecção, finalmente descoberta por Carlos Chagas há apenas um século. Hoje, essa doença faz parte da história das famílias que habitam o continente latino-americano há três ou mais gerações, cujos entes sucumbiram ao mal de Chagas. Presentemente, o tratamento é insatisfatório. Porém, a pesquisa continua produzindo conhecimento e ferramentas usadas no combate à infecção. O desalojamento dos barbeiros das residências humanas em alguns ecossistemas reduziu os níveis de infecção espetacularmente. Aspectos intrincados da doença são aqueles que se associam à produção das lesões no coração, no tubo digestivo e no sistema nervoso periférico em um terço dos 18 milhões de pessoas infectadas pelo *T. cruzi*. O assunto está analisado detalhadamente neste livro, cujas ilustrações facilitam a compreensão e geram curiosidade crescente no leitor. Nesse passo da ciência, verifica-se que o controle, o tratamento e a profilaxia da doença de Chagas poderão ser alcançados. O livro mostra como o conhecimento sobre a doença de Chagas – que produz 100 mil mortes por ano e deixa atrás um quadro sombrio de orfandade e desolação – poderá contribuir para minimizar o pavor que esse flagelo ainda provoca.

---

A publicação desta obra foi apoiada pela Fundação de Empreendimentos Científicos e Tecnológicos - FINATEC.

A FINATEC, instituída no âmbito da Universidade de Brasília em 13 de março de 1992, é uma fundação de apoio sem fins lucrativos que tem por finalidade institucional promover e apoiar o desenvolvimento científico e tecnológico, a transferência de tecnologia, a pós-graduação e a pesquisa.

Cód. EDU 418099

ISBN 85-230-0858-6



9 788523 008581

Editora Universidade de Brasília

ISBN 85-85862-34-3



9 788585 862343

Finatec